

Univerzita Karlova v Praze

Přírodovědecká fakulta

Studijní program: Speciální chemicko-biologické obory

Studijní obor: Molekulární biologie a biochemie organismů



Lucie Štolová

Mikroduplikace na lidských chromozomech

Microduplications on human chromosomes

Bakalářská práce

Školitel: Mgr. Roman Šolc

Praha, 2016

Prohlášení:

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracovala samostatně a že jsem uvedla všechny použité zdroje a literaturu. Tato práce ani její podstatná část nebyla předložena k získání jiného nebo stejného akademického titulu.

V Praze, 13. 5. 2016

Podpis:

Poděkování

Ráda bych poděkovala vedoucímu práce Mgr. Romanu Šolcovi za věnovaný čas a rady, jak práci vylepšit. Dále bych chtěla poděkovat své rodině za podporu při psaní práce.

Abstrakt:

Mikroduplikace jsou malé chromozomové přestavby, pro jejichž detekci je třeba použít místo běžných cytogenetických metod molekulárně cytogenetické (FISH, CGH). Společně s mikrolecemi vznikají nejčastěji nealelickou homologní rekombinací během meiozy. Vyskytují se na mnoha místech v lidském genomu, přičemž duplikace některých oblastí chromozomů jsou zodpovědné za vznik syndromů. Některé z genů, které zahrnují, jsou citlivé na dávku a způsobují patologický fenotyp. V důsledku rozvoje molekulárně genetických metod a jejich využívání ve studiích cílených na mikroduplikace vychází najevo, že výskyt mikroduplikací na lidských chromozomech byl dosud podhodnocen, a to zejména z důvodu jejich menšího klinického významu v porovnání s mikrolecemi.

Klíčová slova:

Mikroduplikace; mikrolece; nealelická homologní rekombinace (NAHR); mikroduplikační syndrom; mikroleční syndrom

Abstract:

Microduplications are small chromosomal aberrations, for whose detection it is necessary to use molecular cytogenetic methods (FISH, CGH) instead of common cytogenetic methods. Together with microdeletions, they are most often mediated by non-allelic homologous recombination during meiosis. They occur at many places in human genome and the duplications of some chromosomal regions are responsible for syndrome emergence. Some of the genes, that are included by microduplications, are dosage sensitive and they cause the pathological phenotype. As a result of development of molecular genetic methods and their usage in studies targeted on microduplications, it comes out, that presence of microduplications on the human chromosomes was undervalued, especially because of their minor clinical significance compared to microdeletions.

Key words:

Microduplications; microdeletions; non-allelic homologous recombination (NAHR); microduplication syndrome; microdeletion syndrome

Seznam použitých zkratk

<i>ACP6</i>	acid phosphatase 6	gen pro kyselou fosfatázu 6
<i>ADHD</i>	attention deficit hyperactivity disorder	hyperkinetická porucha
<i>AMP</i>	adenosine monophosphate	adenozinmonofosfát
<i>ASD</i>	autism spectrum disorder	poruchy autistického spektra
<i>ATP13A3</i>	ATPase, type 13A3	gen kódující ATPázu P-typu
<i>BAZ1B</i>	bromodomain adjacent to zinc finger domain, 1B	gen účastnící se remodelace chromatinu
<i>BCL9</i>	B-cell CLL/lymphoma 9	
<i>BCR</i>	breakpoint cluster region	
<i>BDH1</i>	3-hydroxybutyrate dehydrogenase 1	gen pro 3-hydroxybutyrát dehydrogenázu 1
<i>BP1 - 4</i>	breakpoints 1 - 4	body zlomu 1 - 4
<i>CD160</i>	natural killer cell receptor BY55	gen pro receptor vázající MHC I. třídy
<i>CEN</i>	centromere	centromera
<i>CGH</i>	comparative genome hybridization	komparativní genomová hybridizace
<i>CHD1L/ALC1</i>	chromodomain helicase DNA-binding protein 1-like/amplified in liver cancer 1	gen účastnící se remodelace chromatinu
<i>CLP</i>	coactosin-like protein	
<i>CRK</i>	v-crk avian sarcoma virus CT10 oncogene homolog	gen účastnící se signalizace
<i>DGS</i>	DiGeorge syndrome	DiGeorgův syndrom
<i>DLG1</i>	discs large homolog 1	
<i>DNA</i>	deoxyribonucleic acid	deoxyribonukleová kyselina
<i>DOC2A</i>	double C2-like domain-containing protein, alpha	gen podílející se na uvolnění neurotransmiterů závislém na Ca^{2+}
<i>FISH</i>	fluorescent <i>in-situ</i> hybridization	fluorescenční <i>in-situ</i> hybridizace
<i>FoSTeS</i>	fork stalling and template switching	
<i>GJA5</i>	gap junction protein alpha-5	gen kódující konexin 40
<i>GJA8</i>	gap junction protein alpha-8	gen kódující konexin 50
<i>GTF2I</i>	general transcription factor II-I	gen účastnící se regulace transkripce
<i>HYDIN2</i>	hydrocephalus-inducing homolog 2	gen ovlivňující nervovou soustavu
<i>KER</i>	type-I keratin	gen kódující keratin
<i>LCR</i>	low-copy repeats	

<i>LIMK1</i>	LIM domain kinase 1	gen kodující kinázu účastnící se polymerace aktinu
<i>LIS1</i>	lissencephaly 1	
<i>MAPK1</i>	mitogen-activated protein kinase 1	gen kódující kinázu účastnící se signalizace
<i>MAPK3</i>	mitogen-activated protein kinase 3	gen kódující kinázu účastnící se signalizace
<i>MAZ</i>	MYC-associated zinc finger protein	gen kódující transkripční faktor
<i>MHC</i>	major histocompatibility complex	hlavní histokompatibilní komplex
<i>MLPA</i>	multiplex ligation-dependent probe amplification	
<i>MYO1C</i>	myosin IC	gen kódující myosin I. třídy
<i>NAHR</i>	non-allelic homologous recombination	nealelická homologní rekombinace
<i>NHEJ</i>	nonhomologous DNA end joining	
<i>NSD1</i>	nuclear receptor SET domain-containing protein 1	gen účastnící se remodelace chromatinu
<i>OAVS</i>	oculo auriculo vertebral spectrum	okuloaurikulární syndrom
<i>PAFAH1B1</i>	platelet-activating factor acetylhydrolase	gen účastnící se neuronální migrace
<i>PAK2</i>	p21 protein-activated kinase 2	gen účastnící se signalizace
<i>PHD</i>	plant homeodomain	
<i>PPP4C</i>	protein phosphatase 4, catalytic subunit	gen kódující katalytickou podjednotku protein fosfatázy 4
<i>PRKAB2</i>	protein kinase AMP-activated beta-2	gen kódující beta-podjednotku AMP-aktivované protein kinázy
<i>PTLS</i>	Potocki-Lupski syndrome	Potocki-Lupského syndrom
<i>PWWP</i>	proline-tryptophan-tryptophan-proline	prolin-tryptofan-tryptofan-prolin
<i>QPRT</i>	quinolinate phosphoribosyltransferase	
<i>RAI1</i>	retinoic acid inducible 1	gen účastnící se vývoje nervové soustavy
<i>RFC2</i>	replication factor C, subunit 2	gen pro 40kDa podjednotku replikačního faktoru C
<i>SET</i>	Su(var)3-9, enhancer-of-zeste and trithorax	proteinová doména
<i>SEZ6L2</i>	seizure related 6 homolog like 2	gen účastnící se neuronální maturace
<i>SMS</i>	Smith-Magenis syndrome	Smith-Magenisův syndrom

SMS-REP	Smith-Magenis syndrom repeat gene clusters	
Sos-DREP	Sotos syndrome distal repeats	
Sos-PREP	Sotos syndrome proximal repeats	
<i>SREBF1</i>	sterol regulatory element-binding transcription factor 1	gen kódující protein SREBP1
SREBP1	sterol regulatory element-binding protein 1	protein regulující syntézu cholesterolu
<i>SRGAP2</i>	slit-robo RHO GTPase-activating protein 2	gen kódující protein účastnící se neuronální migrace
<i>SRP</i>	signal recognition particle	
<i>TBX1</i>	T-box 1	gen pro transkripční faktory důležité v embryonálním vývoji
<i>TBX6</i>	T-box 6	gen pro transkripční faktor regulující determinaci kmenových buněk
TEL	telomere	telomera
TOF	tetralogy of Fallot	Fallotova tetralogie
<i>TRE</i>	tumour-specific gene	
<i>TFRC</i>	transferrin receptor	gen kódující transferinový receptor
<i>TUSC5</i>	tumor supressor candidate 5	
VCFS	velocardiofacial syndrome	velokardiofaciální syndrom
WBS	Williams-Beuren syndrome	Williams-Beurenův syndrom
WBSCR	WBS chromosome region	
<i>WBSCR1</i>	Williams-Beuren syndrome chromosome region 1	
<i>WBSCR5</i>	Williams-Beuren syndrome chromosome region 1	
<i>XXYL1</i>	xyloside xylosyltransferase 1	gen pro xylosid xylosyltransferázu 1
<i>YWHAE</i>	tyrosine 3-monooxygenase / tryptophan 5-monooxygenase activation protein epsilon	gen kódující protein 14-3-3 epsilon
<i>ZDHC19</i>	zinc finger DHHC domain-containing protein 19	

Obsah

1. Úvod	1
2. Vznik mikroduplikací.....	2
3. Mikroduplikace vyskytující se na lidských chromosomech	4
3.1. Mikroduplikace 1q21.1.....	4
3.2. Mikroduplikace 3q29.....	7
3.3. Mikroduplikace 5q35.2-35.3	8
3.4. Mikroduplikace 7q11.23.....	10
3.5. Mikroduplikace 16p11.2.....	11
3.6. Mikroduplikace 17p11.2.....	12
3.7. Mikroduplikace 17p13.3.....	14
3.8. Mikroduplikace 22q11.2.....	16
4. Komparace mikroduplikací a mikrolelecií	19
5. Závěr	22
6. Reference	23

1. Úvod

Mutace jsou zdrojem fenotypové variability. Vedle genových (bodové mutace) a genomových (euploidie, aneuploidie) mutací existují ještě chromozomové aberace. Ty lze rozdělit na balancované a nebalancované. Jako balancované se označují takové, při kterých nedochází ke změně množství genetického materiálu. Řadí se mezi ně například inverze (změna orientace části chromozomu) nebo translokace (přesun části chromozomu do jiného místa na stejném nebo jiném chromozomu). U nebalancovaných přestaveb dochází buď ke ztrátě genetického materiálu (delece – ztráta části chromozomu), nebo jeho zisku (duplikace – zkopírování úseku chromozomu).

Tyto přestavby lze detekovat pomocí běžných cytogenetických metod, jako jsou různé druhy pruhování, např. G pruhování (nejčastěji používané) nebo Q pruhování. Tyto metody však nezaznamenají přestavby menší než přibližně 5 Mb (Gijsbers et al. 2009), mezi které patří i mikroduplikace a mikrolece.

Pro jejich záchyt se používají molekulárně cytogenetické metody. Mezi ně patří FISH (fluorescenční *in-situ* hybridizace), MLPA (multiplex ligation-dependent probe amplification) a CGH (komparativní genomová hybridizace). Pro FISH se používá lokus - specifická sonda, a je proto nutné znát podezřelý region, kde by se mohla nějaká přestavba vyskytovat. Oproti tomu, CGH umožňuje vyšetřit celý genom (Weise et al. 2012).

Tato práce se zabývá především mikroduplikacemi. Nejčastějším mechanismem, kterým vznikají, je nealelická homologní rekombinace (NAHR), která probíhá mezi homologickými úseky ohraničenými tzv. LCR (low-copy repeats) (Lupski 1998; Stankiewicz a Lupski 2002).

Cílem této práce je shrnout současné poznatky o mikroduplikacích na lidských chromozomech a demonstrovat konkrétní příklady takovýchto mikroduplikací včetně zhodnocení jejich klinického významu.

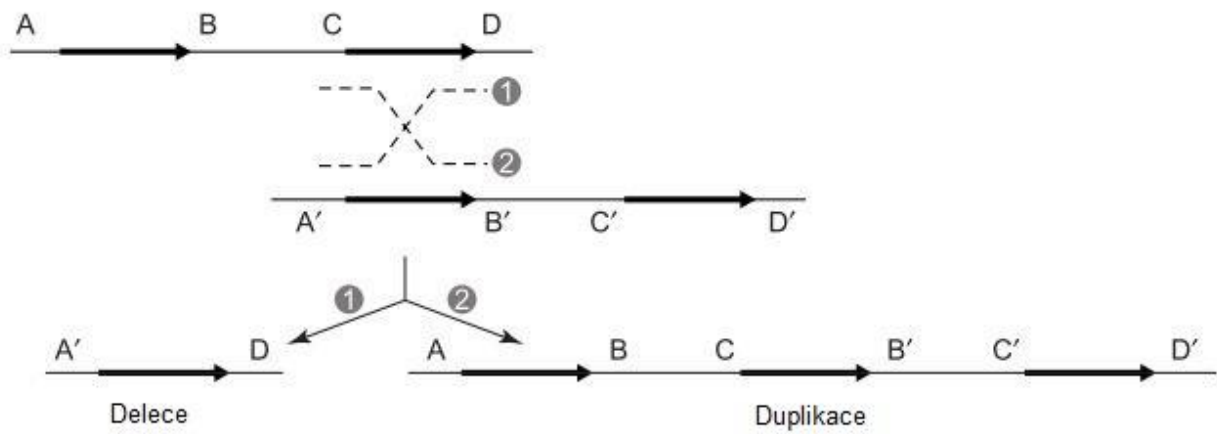
2. Vznik mikroduplikací

V lidském genomu se vyskytují tzv. „horká místa“ („hot-spots“). Tato místa jsou tvořena unikátní sekvencí (o délce 50 kb – 10 Mb), která je ohraničena vysoce homologními úseky DNA, tzv. low-copy repeats (LCR) (Bailey et al. 2002; Mefford a Eichler 2009). Mezi LCR dochází k nealelické homologní rekombinaci (při nerovnoměrném crossing-overu během meiotického dělení), která je nejčastějším mechanismem vzniku mikroduplikací (Lupski 1998; Stankiewicz a Lupski 2002).

Vysoce homologní LCR se nachází v genomu ve dvou nebo více kopiích, jsou dlouhé přibližně 10-400 kb, z více než 97 % sdílejí identické sekvence a předurčují regiony, ve kterých se vyskytují, ke vzniku přestaveb (Stankiewicz a Lupski 2002). Těmito přestavbami dochází ke ztrátě nebo zisku genů, anebo je gen narušen, dojde-li v něm ke zlomu (Lupski 1998). Jsou-li tyto geny citlivé na dávku, ovlivňuje jejich ztráta nebo zisk fenotyp a vede ke vzniku syndromů.

LCR se častěji nachází v blízkosti centromery nebo telomery (Eichler et al. 1999). Mohou obsahovat i geny, pseudogeny nebo genové fragmenty. Obsahují-li několik genů, jedná se pak o opakující se genové klastry (Stankiewicz a Lupski 2002)

Při homologní rekombinaci dochází k dvouřetězcovému zlomu, invazi jednoho vlákna, vyhledání homologní sekvence a vzniku Hollidayovy struktury. Nerovnoměrným crossing-overem během meiozy dochází ke vzniku reciprokých mikroduplikací a mikrolecí. Při vzniku chromozomových aberací záleží na tom, v jaké orientaci jsou vůči sobě LCR. Duplikace a delece může vzniknout v případě, že jsou stejně orientované a leží na homologních chromozomech (interchromozomálně) nebo sesterských chromatidách (intrachromozomálně) (Stankiewicz a Lupski 2002). Naopak, jsou-li LCR orientované opačně, dochází ke vzniku inverzí (Shaw a Lupski 2004).



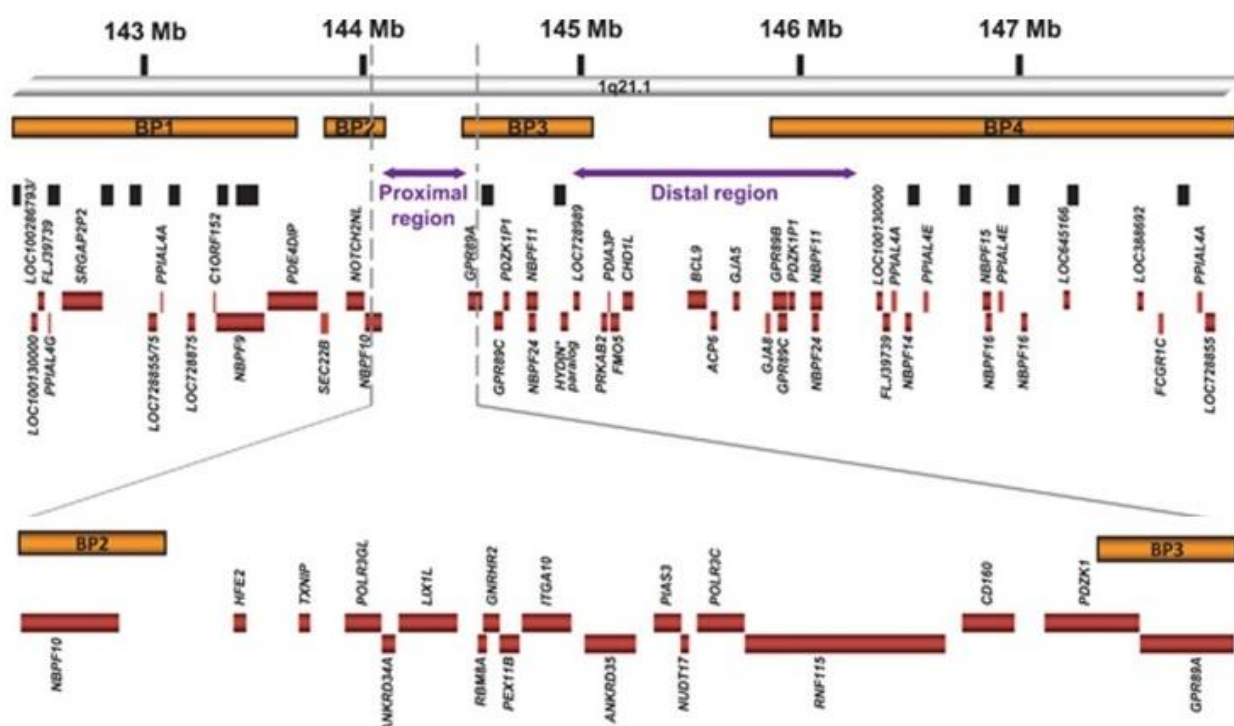
Obr. 1: Vznik delece a duplikace

Proces vzniku duplikace a delece. Šipky naznačují stejně orientované LCR. (Lupski 1998; upraveno)

3. Mikroduplikace vyskytující se na lidských chromozomech

3.1. Mikroduplikace 1q21.1

Region 1q21.1 je dlouhý 4,9 Mb a leží na dlouhém raménku chromozomu 1. Zahrnuje čtyři body zlomu (breakpoints) BP1 - BP4. Mikroduplikace vznikají v oblasti přibližně mezi 144,1 - 146,35 Mb od telomery krátkého raménka (Rosenfeld et al. 2012). Nachází se tu velké množství LCR, jen 25 % regionu 1q21.1 tvoří unikátní sekvence (Brunetti-pierri et al. 2008; Mefford et al. 2008).



Obr.2: Detailní pohled na oblast 1q21.1

Na obrázku je zaznamenána poloha bodů zlomu BP1 - BP4 a zvýrazněna proximální (v oblasti 144,1 - 144,5 Mb) a distální (145 - 146,35 Mb) část. Červeně je vyznačena poloha genů ležících v této oblasti. V proximální části najdeme například CD160 a v distální části GJA5, GJA8, CHD1L a v rámci BP3 paralog HYDIN. (Rosenfeld et al. 2012; upraveno)

Oblast dělíme na proximální a distální část. Proximální se rozkládá mezi body zlomu BP2 a BP3 v oblasti 144,1 - 144,5 Mb. Distální je ohraničena body zlomu BP3 a BP4 a najdeme ji v oblasti 145 - 146,35 Mb. Častěji byly mikroduplikace zkoumány a lépe popsány v části distální než proximální (Brunetti-pierri et al. 2008; Mefford et al. 2008).

Mikroduplikacím v proximální části se věnovala Rosenfeld *et al.* (2012). Můžou vzniknout i větší mikroduplikace, které zasahují obě části.

Jedním z genů ležících v distálním úseku je paralog genu *HYDIN* (hydrocephalus-inducing) *HYDIN2*. Tento gen se původně vyskytoval jen na chromozomu 16 v oblasti 16q22.2, ale velká část z něj byla během evoluce duplikována na chromozom 1. Paralogní sekvence je dlouhá přibližně 360 kb a je s původním genem identická z 99,2 %. Mutace tohoto genu může vést k hydrocefalu (Doggett *et al.* 2006). Paralog *HYDIN2* je exprimován v mozku (Davy a Robinson 2003) a jeho duplikace (nebo delece) může ovlivnit vznik abnormalit velikosti hlavy (mikrocefalie a makrocefalie) (Brunetti-pierri *et al.* 2008).

Dalšími dvěma geny jsou *PRKAB2* a *CHD1L/ALC1*. *PRKAB2* (protein kinase AMP-activated beta-2) kóduje β -podjednotku AMP-aktivované protein kinázy (AMPK), která hraje roli v regulaci energetické bilance v buňkách periferních tkání (Ronnett *et al.* 2009). Produktem *CHD1L/ALC1* (chromodomain helicase DNA-binding protein 1-like/amplified in liver cancer 1) je enzym, který ovlivňuje remodelaci chromatinu (Ahel *et al.* 2009). Oba byly zkoumány v lymfoblastech pacientů s mikroduplikací/mikrodeleci, kde došlo ke změně množství proteinů produkovaných těmito geny. U *CHD1L/ALC1* byla nalezena nová funkce v dekatenzaci. Mikroduplikace *PRKAB2* může mít souvislost s poruchami učení (Harvard *et al.* 2011).

V distální části najdeme také gen *GJA5* (gap junction protein alpha-5), jehož produktem je protein konexin40, který je součástí vodivých spojů (gap junctions). Bylo zjištěno, že mikroduplikace zahrnující *GJA5* je spojena s vrozenými srdečními vadami, především s Fallotovou tetralogií (TOF) (Soemedi *et al.* 2012). Mikroduplikace se vyskytovala s vyšší četností u postižených než u zdravých kontrol. (Soemedi *et al.* 2012)

Dalším je například gen *SRGAP2* (slit-robo RHO GTPase-activating protein 2). Ten se na chromozomu 1 nachází v několika kopiích. Původní lokací byla oblast 1q32.1. V průběhu evoluce byl zkopírován do oblastí 1q21.1 (*SRGAP2B* (před 3,4 miliony let) a *SRGAP2D*) a 1p12 (*SRGAP2C*). Kóduje protein účastnící se regulace neuronální migrace (Dennis *et al.* 2012). Dalšími geny v oblasti 1q21.1 jsou například *CD160*, *BCL9* (B-cell CLL/lymphoma 9) a *ACP6* (acid phosphatase 6).

Mikroduplikace 1q21.1 je spojena s různými projevy u různých pacientů. Mikroduplikace distální části se projevuje například poruchami autistického spektra, makrocefalií, depresemi, vývojovým zpožděním nebo mentální retardací (Brunetti-pierri *et*

al. 2008; Mefford et al. 2008). Mikroduplikace proximální i distální části může být spojena s hypertelorismem (Verhagen et al. 2015). Nejméně prozkoumané jsou mikroduplikace proximální části, ty jsou spojeny například s vývojovým zpožděním, dysmorfickými vadami obličeje nebo hypotonií (Rosenfeld et al. 2012). U dvou pacientů s mikroduplikací 1q21.1 byl diagnostikován defekt vřetenní kosti (Vergult et al. 2013). Na poloze duplikace ale nemusí tolik záležet. Různé projevy jsou způsobeny neúplnou penetrancí a variabilní expresivitou (Brunetti-pierri et al. 2008). Mikroduplikace se také nemusí projevit vůbec (Mefford et al. 2008). Různý fenotyp vzniká i u členů jedné rodiny (Brunetti-pierri et al. 2008; Rosenfeld et al. 2012).

V roce 2015 byla u pěti jedinců popsána triplikace regionu 1q21.1. U prvního pacienta vznikla *de novo*, u dvou dalších byl nositelem triplikace i jeden z rodičů a u posledních dvou (monozygotických dvojčat) byl otec nositelem duplikace 1q21.1. Všichni vykazovali podobné fenotypové znaky, a to například široký a plochý hřbet nosu, nízko posazené dysplastické uši a dolů zešikmené vnější koutky očí. U některých se projevila makrocefalie, hypertelorismus, hypotonie nebo poruchy autistického spektra (Van Dijck et al. 2015).



Obr.3: Pacienti s triplikací 1q21.1

První pacient (A) ve věku 31 měsíců, druhý (B) ve věku 15 měsíců, další (C) v 19 měsících. D a E jsou monozygotická dvojčata ve věku 3 měsíců. (Van Dijck et al. 2015; upraveno)

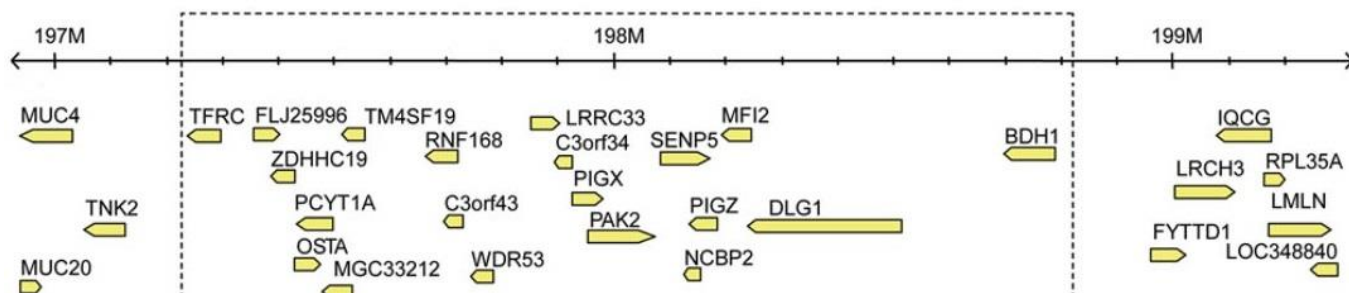
3.2. Mikroduplikace 3q29

Mikroduplikace se vyskytují na dlouhém raménku chromozomu 3 v úseku přibližně 197 – 199 Mb od telomery krátkého raménka (Goobie et al. 2008). Při studiu třígenerační rodiny (Lisi et al. 2008) byla odhadnuta nejmenší velikost mikroduplikace na 1,61 Mb. Lisi et al. (2008) dále předpokládají, že mikroduplikace jsou na rozdíl od mikroleceí v oblasti 3q29 objevovány s menší frekvencí a mohou mít variabilní velikost. Později byl zjištěn nejmenší kritický region o velikosti 1,58 Mb ohraničený geny *TFRC* a *BDH1*, který zahrnuje 20 známých genů (mezi nimi například *DLG1*, *PAK2*, *ZDHHC19*) (Goobie et al. 2008).

Pouze u některých jedinců byla nalezena reciproká duplikace ke stejně velké delecii v této oblasti. Zbývající mikroduplikace se s tímto regionem překrývaly nebo byly menší. Z toho se dá usuzovat, že vznikly jiným mechanismem než nealelickou homologní rekombinací (Ballif et al. 2008). Může jím být například FoSTeS (fork stalling and template switching), při kterém dochází k zastavení replikační vidličky a výměně templátu, pro který je vyžadována jen minimální homologie (Lee et al. 2007).



Obr. 4: Ideogram chromozomu 3 s vyznačeným úsekem 3q29 (Ballif et al. 2008)



Obr. 5: Oblast 3q29

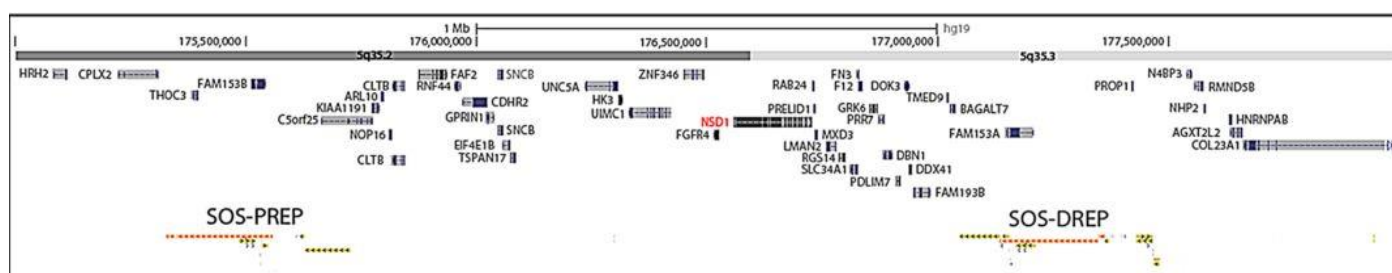
Na obrázku jsou znázorněny geny (žlutě), které se v oblasti vyskytují. Přerušovanými čarami je vyznačen kritický region zasažený u všech zkoumaných pacientů. (Goobie et al. 2008; upraveno)

V roce 2014 byla popsána mikroduplikace dlouhá 723 kb. Vyskytovala se v místě přibližně 194,1 – 194,8 Mb od telomery krátkého raménka chromozomu a zahrnovala 9 genů (Guida et al. 2015). Dva z nich (*ATP13A3* a *XXYL1*) by mohly být zodpovědné za OAVS (Okuloaurikulární syndrom). *ATP13A3* kóduje ATPázu P-typu, která se podílí na transportu přes membránu (OMIM: 610232). Produktem *XXYL1* je xylosid xylosyltransferáza 1, která má funkci v transportu xylosy (Sethi et al. 2012).

Mikroduplikace 3q29 jsou spojeny s různým fenotypem. Znaky, které se vyskytují u všech nebo většiny pacientů, jsou lehká až středně těžká mentální retardace a mikrocefalie. U více osob se dále objevují například vrozené srdeční vady, obezita, vysoké patro, nízko posazené uši. Gen *DLG1* (discs large homolog 1) ležící v oblasti mikroduplikace by mohl být zodpovědný za oční vady (např. mikroftalmii) (Goobie et al. 2008).

3.3. Mikroduplikace 5q35.2-35.3

Mikroduplikace vzniká na dlouhém raménku pátého chromozomu. V této oblasti je lépe popsána mikrolece o délce přibližně 1,9 Mb, která je příčinou Sotosova syndromu. Zahrnuje více než 20 genů a je ohraničena dvěma LCR, proximálně 390 kb dlouhými Sos-PREP a distálně 429 kb dlouhými Sos-DREP (Kurotaki et al. 2005).



Obr. 6: Zobrazení regionu 5q35.2-35.3

Na obrázku jsou znázorněny polohy jednotlivých genů, červeně gen *NSD1*. Dole jsou vyznačeny LCR (Sos-PREP a Sos-DREP) ohraničující delecí způsobující Sotosův syndrom. (Novara et al. 2014; upraveno)

Důležitým genem v tomto regionu je *NSD1* (nuclear receptor SET domain-containing protein 1). Jeho předpokládanou funkcí je regulace struktury chromatinu. Skládá se ze dvou domén PWWP (prolin-tryptofan-tryptofan-prolin), pěti homeodomén PHD1-PHD5 (plant

homeodomains), PHD6 a SET domény (Pasillas et al. 2011; Rayasam et al. 2003). Bodové mutace a delece celého genu nebo jeho části jsou příčinou vzniku Sotosova syndromu (Novara et al. 2014). Jeho nejčastějšími projevy jsou vyšší růst v době prenatálního a postnatálního vývoje, makrocefalie, poruchy učení a rychlejší stárnutí kostí. Dále se objevily například vývojové srdeční vady, novorozenecká žloutenka nebo malformace ledvin (Tatton-Brown et al. 2005).

Gen *NSD1* je citlivý na dávku a jeho duplikace naopak způsobuje mikrocefalii a nízký růst (Chen et al. 2006). Některé popsané mikroduplikace jsou reciproké k mikrodeleci způsobující Sotosův syndrom, ostatní jsou buď kratší, nebo delší. Všechny ale zahrnují gen *NSD1*. Nejkratší zaznamenaná mikroduplikace má 0,52 - 0,65 Mb (Kirchhoff et al. 2007).

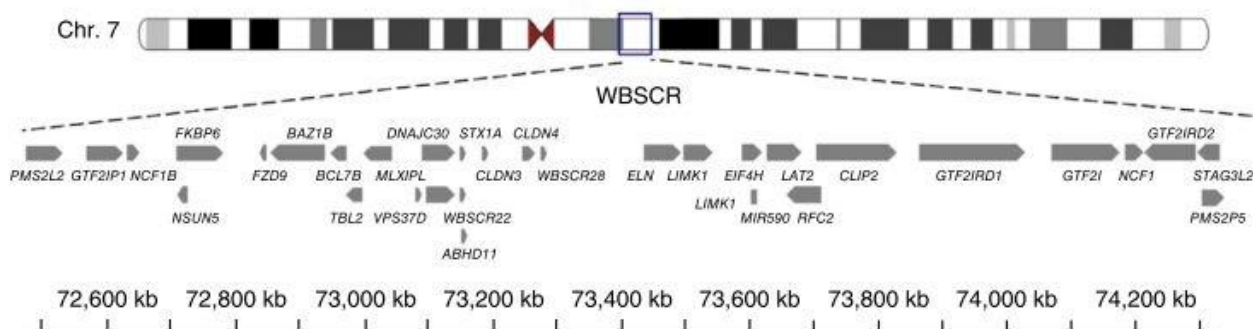
Duplikace zahrnující gen *NSD1* byly popsány v několika studiích (Dikow et al. 2013; Chen et al. 2006; Kirchhoff et al. 2007; Novara et al. 2014; Rosenfeld et al. 2012; Zhang et al. 2011). Ve všech případech se objevuje nízký vzrůst a růstová retardace. Dalšími znaky objevujícími se s vysokou frekvencí jsou mikrocefalie, zpoždění motorických funkcí a také zpožděný růst kostí. Z obličejových dysmorfii jsou to například úzký horní ret nebo mikrognacie. Mnoho znaků je opačných k projevům Sotosova syndromu.



Obr.7: Pacientka s mikroduplikací o délce 0,52-0,65 Mb (Kirchhoff et al. 2007)

3.4. Mikroduplikace 7q11.23

Mikroduplikace vznikají na chromozomu 7 na dlouhém raménku blíže k centromere. V této oblasti se nachází kritický region o délce 1,5 Mb, jehož mikrolece způsobuje Williams-Beurenův syndrom (WBS) (Stankiewicz a Lupski 2002).



Obr. 8: Oblast 7q11.23

Na obrázku je vyznačen úsek, ve kterém vznikají mikroduplikace a mikrolece. Šedými šipkami jsou znázorněny lokace genů, které se tu nachází. (Adamo et al. 2014; upraveno)

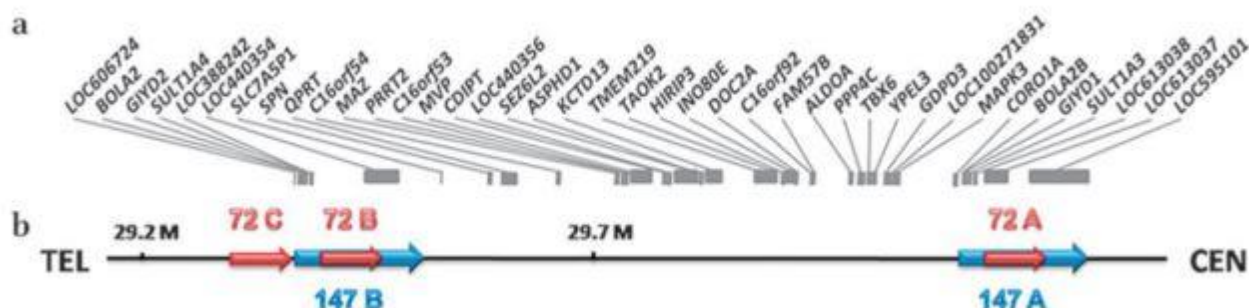
V roce 2005 byl objeven (Somerville et al. 2005) první pacient s mikroduplikací 7q11.23, který měl výrazné problémy s vyjadřováním pomocí jazyka (pokud mu někdo nerozuměl, snažil se to nakreslit). Duplikovaný úsek byl 1,5 Mb dlouhý a reciproký ke kritickému regionu pro WBS. V rámci regionu bylo zkoumáno šest genů (*GTF2I*, *LIMK1*, *WBSCR1*, *RFC2*, *BAZ1B* a *WBSCR5*). U pěti z nich (kromě *WBSCR5*) se ukázalo, že v lymfoblastech vykazují zvýšenou expresi u pacienta s duplikací a sníženou u osob s WBS. Tyto geny jsou tedy citlivé na dávku a některý z nich by mohl ovlivňovat vývoj jazykových schopností.

Somerville et al. (2005) dále shrnul některé fenotypové znaky, které jsou u mikroduplikace a mikrolece opačné. Osoby s WBS jsou silné ve vyjadřovacích schopnostech, slabé v prostorových dovednostech a nadměrně společenské. Mikroduplikace se naopak projevuje silou v prostorové orientaci a špatným vyjadřováním.

Fenotypové znaky mikroduplikace jsou mírnější a mají větší variabilitu než WBS (Van der Aa et al. 2009; Dixit et al. 2013). Osoby s mikroduplikací mají společné obličejové znaky, a to vysoký široký nos, úzký horní ret, rovné obočí a hluboce posazené oči (Van der Aa et al. 2009). Dále se objevuje mentální retardace, hypotonie v raném dětství, autismus (Sanders et al. 2011).

3.5. Mikroduplikace 16p11.2

Jedná se o mikroduplikace na krátkém raménku chromozomu 16. Úsek, ve kterém vznikají přestavby je dlouhý přibližně 600 kb a nachází se na chromozomu v oblasti 29,5 - 30,1 Mb od telomery krátkého raménka (McCarthy et al. 2009). Je ohraničen dvěma bloky LCR, které jsou dlouhé 147 kb (Rosenfeld et al. 2010) a identické z více než 99 % (Fernandez et al. 2010). Region obsahuje 25 genů, bloky LCR zahrnují další 3 geny (Weiss et al. 2008). Některé z nich jsou exprimovány v mozku a mohly by hrát roli ve vývoji nervové soustavy a určování některých fenotypových znaků, které s ní souvisí (McCarthy et al. 2009).



Obr. 9: Oblast 16p11.2

V části (a) jsou znázorněny polohy jednotlivých genů v tomto regionu. Červené a modré šipky znázorňují polohu LCR ze dvou rodin (b). Červeně dvě LCR dlouhé 147 kb, modře tři LCR dlouhé 72 kb. Všechny bloky LCR jsou stejně orientované. (Shinawi et al. 2010)

Nachází se tu několik genů, které by mohly ovlivňovat fenotyp u pacientů s mikroduplikací nebo mikrolecí, a to geny *MAPK3*, *TBX6*, *SEZ6L2*, *QPRT*, *DOC2A*, *PPP4C* a *MAZ* (Shinawi et al. 2010).

SEZ6L2 (seizure related 6 homolog like 2) se vyznačuje vysokou hladinou exprese v mozku. Je kandidátem na gen, který by mohl způsobovat poruchy autistického spektra (ASD) (Kumar et al. 2009). Při dalším studiu pacientů s ASD však tato domněnka nebyla potvrzena (Konyukh et al. 2011).

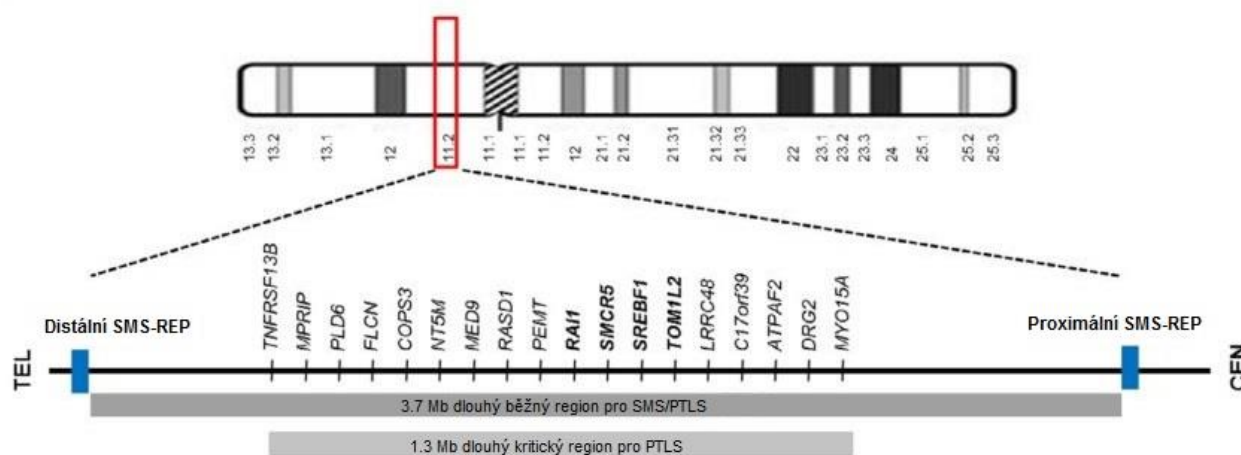
Téměř u všech pacientů s mikroduplikací se objevuje vývojové zpoždění, pozdější nástup řeči a mentální retardace, která je závažnější než u mikrolece (Shinawi et al. 2010). Dále se často objevují poruchy autistického spektra (autismus, hyperkinetická porucha (ADHD)), vývojové vady, deprese (McCarthy et al. 2009; Shinawi et al. 2010). Často se objevuje mikrocefalie jako opak k makrocefalii, která se vyskytuje při mikroleci (Shinawi et al. 2010). Pacienti s mikroduplikací nemají žádné společné obličejové znaky, podle kterých by se dala mikroduplikace určit (Rosenfeld et al. 2010). Mikroduplikace je také silně spojena se schizofrenií (McCarthy et al. 2009).

Mikroduplikace se projevuje neúplnou penetrancí a je pro ni typická vysoká variabilita ve fenotypových projevech (McCarthy et al. 2009). Penetrance je vyšší u mikrolece než u mikroduplikace, co se týče poruch autistického spektra a dysmorfických znaků (Fernandez et al. 2010). Mikroduplikace byla nalezena i u osob, které nevykazovaly žádné dysmorfické znaky a byly zdravé (Fernandez et al. 2010).

3.6. Mikroduplikace 17p11.2

Jedná se o mikroduplikaci na krátkém raménku chromozomu 17. Mikroduplikace tohoto regionu je zodpovědná za Potocki-Lupského syndrom (PTLS). U mnoha pacientů se objevuje duplikace dlouhá 3,7 Mb, což je reciproká duplikace k delecí způsobující Smith-Magenisův syndrom (SMS) (Potocki et al. 2007). Je ohraničena dvěma LCR, proximálním a distálním SMS-REP (Smith-Magenis syndrom repeat gene clusters) (Chen et al. 1997). Proximální SMS-REP je dlouhý přibližně 256 kb, distální má přibližně 176 kb a jsou stejně orientované. V jejich sekvenci byly nalezeny čtyři úseky, které se téměř shodují, tři z nich na více než 98 %, čtvrtý na více než 95 % (Park et al. 2002). Geny, shodné na obou SMS-REP, jsou například *CLP* (coactosin-like protein), *KER* (type-I keratin), *SRP* (signal recognition particle) a *TRE* (tumour-specific gene) (Chen et al. 1997). Mezi proximálním a distálním SMS-REP se nachází ještě prostřední SMS-REP o délce přibližně 241 kb, orientovaný v opačném směru (Park et al. 2002).

Kritická oblast je dlouhá 1,3 Mb (Potocki et al. 2007) a zahrnuje 18 genů (mezi nimi například *RAI1*) (Shchelochkov et al. 2010). Rozkládá se od distálního SMS-REP po 200 kb od středního SMS-REP směrem k telomeře (Potocki et al. 2007). Nejkratší nalezená mikroduplikace má pouze 0,25 Mb a je spojena s mírnějšími následky. Ty by mohly souviset s délkou duplikovaného úseku. (Lee et al. 2013)



Obr. 10: Oblast 17p11.2

Na obrázku je znázorněn 3,7 Mb dlouhý úsek, jehož delece je zodpovědná za Smith-Magenisův syndrom a současně jeho reciproká duplikace je nejčastější duplikací v oblasti 17p11.2. Vyznačen je i kritický region s geny, které obsahuje. Obdélníčky po stranách znázorňují proximální a distální SMS-REP. (Lee et al. 2013; upraveno)

Důležitým genem ležícím v této oblasti je gen *RAI1* (retinoic acid inducible 1), který má zvýšenou expresi v tkáních srdce a mozku (Shchelochkov et al. 2010). Tento gen je citlivý na dávku a bylo prokázáno (Slager et al. 2003), že souvisí s fenotypem vznikajícím při deleci 17p11.2, která způsobuje Smith-Magenisův syndrom. Region 17p11.2 se shoduje pořadím a orientací 19 genů s úsekem chromozomu 11 u myši (Bi et al. 2002) a předpokládá se, že delece nebo duplikace myšního *RAI1* ovlivňuje fenotyp chování. Myš s duplikovaným genem je hubená a hyperaktivní, s deletovaným naopak obézní a hypoaktivní (Walz et al. 2003, 2004, 2006).

Je největším kandidátem na gen, který by mohl být zodpovědný za vznik Potocki-Lupského syndromu (Zhang et al. 2010). Nejprve nebyla nalezena mikroduplikace, která by zahrnovala jen gen *RAI1*, proto nebylo jisté, jak velkou roli v určování fenotypu hraje

(Potocki et al. 2007). Později byla zjištěna nejmenší oblast překryvu duplikací nalezených u různých pacientů, která je dlouhá 125 kb, a jediným genem, který zahrnuje, je *RAI1*. To podporuje tvrzení, že *RAI1* způsobuje fenotyp, který je spojený s Potocki-Lupského syndromem (Zhang et al. 2010).

Dalším genem, který by mohl nějak fenotyp ovlivnit je gen *SREBF1* (sterol regulatory element-binding transcription factor 1) (Lee et al. 2013). Jeho produktem je protein SREBP1, který reguluje transkripci genů, jež ovlivňují syntézu cholesterolu (Osborne 2001).

Při porovnání příznaků Smith-Magenisova syndromu a Potocki-Lupského syndromu bylo zjištěno, že fenotyp při duplikaci je mírnější formy (Potocki et al. 2007). PTLS pacientů, kteří mají reciprokou 3,7 Mb dlouhou mikroduplikaci, se projevuje poruchami autistického spektra, vývojovým zpožděním, zhoršením kognitivních funkcí a řeči, problémy s artikulací, orofaryngeální dysfagií (problémy s polykáním), spánkovou apnoe a kardiovaskulárními vadami. V raném dětství jsou to problémy se stravou, špatné prospívání a hypotonie (Jefferies et al. 2012; Potocki et al. 2007). U dalších, větších nebo menších mikroduplikací, se může objevit například hyperaktivita, poruchy spánku nebo negativní vlastnosti, jako je úzkost či agresivita (Zhang et al. 2010). U každého pacienta se vyskytují různé z těchto fenotypových znaků.

3.7. Mikroduplikace 17p13.3

Mikroduplikace se nachází na konci krátkého raménka chromozomu 17. Delece v tomto regionu je zodpovědná za Miller-Diekerův syndrom, který se projevuje vývojovým zpožděním, růstovou retardací a obličejovými dysmorfizmy (Bruno et al. 2010).

Celé krátké raménko chromozomu 17 je bohaté na množství LCR a jeho proximální část patří mezi pericentromerické oblasti s nejvyšším množstvím duplikačních zón (She et al. 2004). Proto jsou u většiny pacientů s mikroduplikací 17p13.3 různá místa vzniku proximálních i distálních bodů zlomu (Bi et al. 2009; Roos et al. 2009) a každý pacient má různě dlouhý duplikovaný úsek. Nejkratší nalezená mikroduplikace je 240 kb dlouhá a zahrnuje jen 4 geny (Bi et al. 2009).

Důležitými geny v tomto regionu jsou *PAFAH1B1* (platelet-activating factor acetylhydrolase), *YWHAE* (tyrosine 3-monooxygenase/tryptophan 5-monooxygenase

chr17 (p13.3)

17p13.3 17p12 17p11.2 17q12 17q22 24 25.1 q25.3

FAM101B
VP53
FAM57A
GEMIN4
DBIL5P
GLOD4
RNMTL1
NXN
TIMM22
ABR
BHLHA9
TUSC5
YWHAE
CRK
MYO1C
INPP5K
PITPNA-AS1
PITPNA
SLC43A2
SCARF1
RILP
PRPF8
TLCD2
MIR22HG
MIR22
WDR81

Znázornění oblasti 17p13.3 v rámci chromozomu a geny, které v ní leží (včetně PAFAH1B1, YWHAE a CRK). (Capra et al. 2012; upraveno)

Produktem genu *YWHAE* je 14-3-3ε. Jeho duplikace je spojena s vyšším růstem (pokud zahrnuje i *CRK*) a makrozomií (Bi et al. 2009).

15

<i>YWHAE</i> <i>TUSC5</i>	<i>MYO1C</i> <i>CRK</i>	<i>PAFAH1B1</i>	Klinická manifestace u člověka
		Dup	Vývojové zpoždění, mikrocefalie, mírné strukturální anomálie mozku, závažnější v případě triplikace (oproti duplikaci)
Dup			Vývojové zpoždění, faciální dysmorfismy
Dup			Vývojové zpoždění, faciální dysmorfismy, zvýšený růst
	Dup		Vývojové zpoždění, mírné strukturální anomálie mozku

Tab. 1: Klinické projevy duplikací 17p13.3

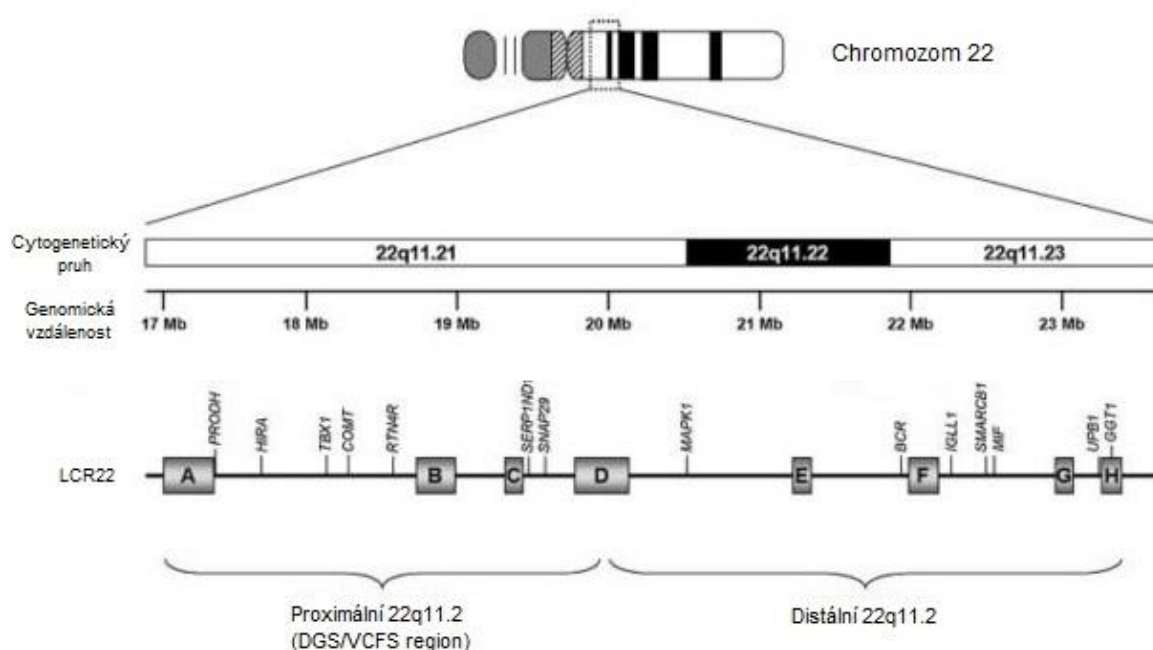
V tabulce jsou vypsány projevy mikroduplikací v závislosti na tom, které geny zahrnují. (Bi et al. 2009; upraveno)

Fenotyp je ovlivněn tím, jaké geny mikroduplikace zahrnuje. Ty, které obsahují *PAFAH1B1*, se projevují například středním až těžkým vývojovým zpožděním, hypotonií a špatným prospíváním. Z dysmorfických znaků je to například špičatá brada (Bi et al. 2009; Bruno et al. 2010). U pacientů, kteří mají duplikovaný *PAFAH1B1*, ale ne *YWHAE*, se objevuje i mikrocefalie. Ti, kteří mají duplikaci zahrnující *YWHAE*, vykazují poruchy autistického spektra, zpoždění motorických funkcí a řeči a jemné malformace končetin (Bruno et al. 2010).

3.8. Mikroduplikace 22q11.2

Mikroduplikace se vyskytuje na dlouhém raménku chromozomu 22. Ve stejném úseku vzniká mikrolece, která je příčinou DiGeorgova (DGS) a velokardiofaciálního (VCFS) syndromu. Ten je v 90 % případů způsoben mikrolecí dlouhou 3 Mb, v 7 % dlouhou 1,5 Mb (Alberti et al. 2007). Většina nalezených mikroduplikací je dlouhá 3 Mb, jiné jsou delší nebo kratší. Alberti et al. (2007) našli první pacientku s mikroduplikací dlouhou 1,5 Mb.

Oblast 22q11.2 lze rozdělit na proximální a distální část a nachází se v ní osm LCR (LCR22s), které jsou identické z více než 95 % (Descartes et al. 2008; Edelman et al. 1999; Shaikh et al. 2000). V proximální části najdeme čtyři centromerické LCR (LCR22-A, LCR22-B, LCR22-C a LCR22-D) a v distální čtyři telomerické LCR (LCR22-E, LCR22-F, LCR22-G a LCR22-H) (Descartes et al. 2008). V proximální části dochází k mikrolecím, které vedou k DiGeorgovu a velokardiofaciálnímu syndromu, a mikroduplikacím, které způsobují syndrom Cat-eye (Edelman et al. 1999; Ensenauer et al. 2003; Shaikh et al. 2000).



Obr. 14: Oblast 22q11.2

Na obrázku je znázorněno, kde se oblast nachází v rámci chromozomu 22 a jak je rozdělena na proximální a distální část. Šedé boxy znázorňují polohu osmi LCR (LCR22-A – LCR22-H). Mezi nimi jsou naznačeny lokace některých genů (např. BCR, MAPK1, TBX1). (Descartes et al. 2008; upraveno)

Některé mikroduplikace jsou na proximální straně ohraničené stejným LCR jako 3 Mb dlouhá mikrolece způsobující DGS/VCFS. Liší se v tom, které LCR je ohraničuje na distální straně (Ensenauer et al. 2003). Mikroduplikace dlouhá 1,5 Mb je ohraničena proximálně LCR22-A a distálně LCR22-B (Alberti et al. 2007) a 3 Mb dlouhá proximálně LCR22-A a distálně LCR22-D (Descartes et al. 2008).

Mikroduplikace byly nejprve zkoumány pomocí metody FISH. Na metafázních chromozomech nebyly vůbec nalezeny, objevily se pouze při použití interfázních jader. To může ovlivnit i frekvenci nalezených mikroduplikací (Portnoi et al. 2005).

U většiny pacientů se objevují behaviorální a kognitivní (motorické zpoždění, zpoždění řeči) problémy. Dalšími znaky mohou být poruchy sluchu, velofaryngeální insuficience nebo nedostatečný růst. Z dysmorfických znaků jsou to nejčastěji hypertelorismus, výše postavené obočí a dolů směřující koutky očí, dále široký kořen nosu, dlouhý úzký obličej a abnormality rukou nebo nohou (Ensenauer et al. 2003; Portnoi et al. 2005; Yobb et al. 2005). U pacientů v raném dětství se objevují koutky očí směřující nahoru, mohlo by tedy s věkem docházet ke změně jejich orientace (Alberti et al. 2007). Mikroduplikace distální části 22q11.2 se může projevovat vývojovým zpožděním, mentální retardací, úzkými rty a špičatou bradou (Descartes et al. 2008).

Fenotypové znaky mikroduplikace se překrývají s projevy DGS/VCFS (Ensenauer et al. 2003). Brunet *et al.* (2008) zkoumali, zda nesouvisí se schizofrenií, která se vyskytuje u mikrolece. U žádného ze 190 testovaných pacientů se schizofrenií však mikroduplikace nebyla nalezena. U dvou pacientů byla objevena mikrolece. Mikroduplikace by dokonce mohla snižovat riziko vzniku schizofrenie a mikrolece ho naopak zvyšovat (Rees et al. 2014).

V roce 2005 byla nalezena (Yobb et al. 2005) první pacientka s triplikací 22q11.2, která měla špatný sluch a behaviorální problémy. Z dysmorfických znaků pak široký kořen nosu a epikantální záhyby. U její matky byla objevena mikroduplikace 22q11.2.

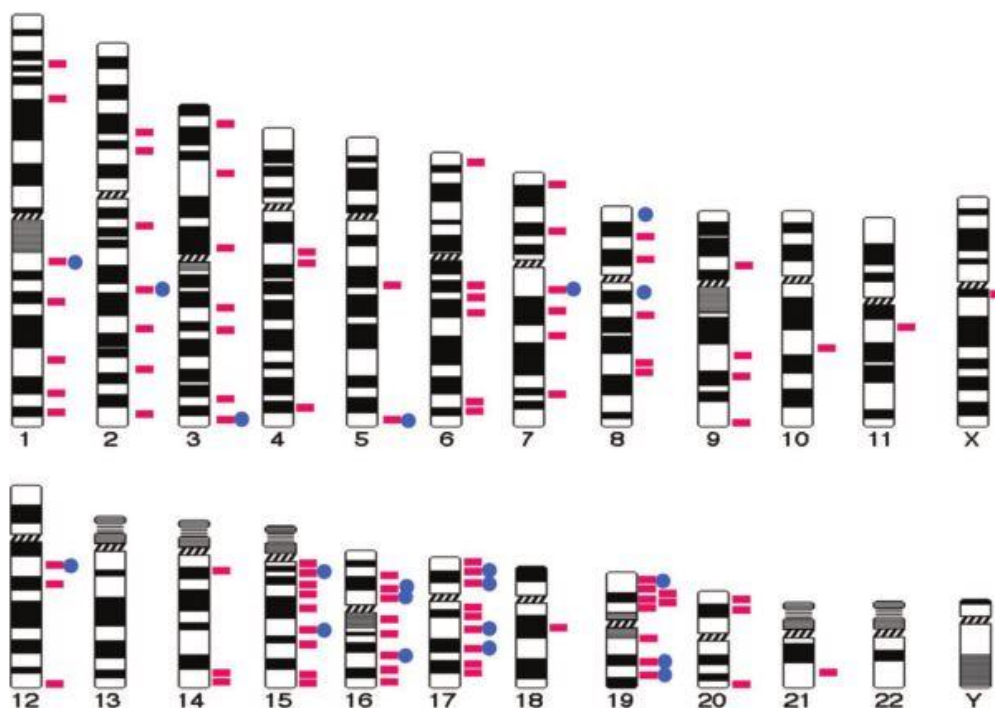
Pro mikroduplikaci je typická vysoká variabilita a různá závažnost ve fenotypových znacích jak u nepříbuzných jedinců, tak v rámci jedné rodiny, a to i v případě, že mají stejně dlouhý duplikovaný úsek (Ensenauer et al. 2003).

4. Komparace mikroduplikací a mikroleceí

Mikroduplikace i mikrolece obsahují kritický region, který je typický tím, že zahrnuje jeden nebo více dávkově citlivých genů (Weise et al. 2012). Neobvyklý (vyšší nebo nižší) počet jejich kopií pak ovlivňuje daný fenotyp.

Přestavby lze rozdělit na benigní a patogenní. Patogenní jsou takové, které vedou ke vzniku syndromů (Weise et al. 2012). Naopak benigní nepředstavují zdravotní riziko.

Během několika posledních let došlo ke zvýšení počtu nově nalezených syndromů, způsobených mikroduplikacemi nebo mikrolecemi. Před rokem 2000 jich bylo známo pouze pár desítek, ale nástup nových metod (především aCGH) umožnil jejich vysoký nárůst (Weise et al. 2012). Zároveň se změnil přístup k tomu, jak syndromy identifikovat. Od způsobu „nejdříve fenotyp“ se přešlo k „nejdříve genotyp“. Nejprve byly syndromy popisovány na základě klinických znaků, později genomových přestaveb (Mefford a Eichler 2009; Watson et al. 2014).



Obr. 15: Nové mikroduplikace a mikrolece

Na obrázku jsou znázorněny všechny nově nalezené mikroduplikace (kolečka) a mikrolece (obdélníčky) jen během let 2010 – 2014. (Nevado et al. 2014)

V některých oblastech chromozomů vznikají mikroduplikace a mikrolece, které jsou k sobě reciproké (přibližně stejně dlouhé, ohraničené stejnými LCR). Příkladem jsou oblasti 5q35.2-35.3 (mikrolece způsobuje Sotosův syndrom), 17p11.2 (mikroduplikace způsobuje Potocki-Lupského syndrom, mikrolece Smith-Magenisův syndrom) a 22q11.2 (mikrolece se projevuje jako DiGeorgův/velokardiofaciální syndrom).

Byly shrnuty tři typy, jak se tyto reciproké aberace projevují (Sluková, 2015). Některé mají stejné nebo podobné fenotypové projevy (sem patří například mikrolece/duplikace v oblasti 22q11.2 projevující se kardiovaskulárními poruchami), některé opačné (oblast 1q21.1 – mikroduplikace se projevuje makrocefalií, mikrolece mikrocefalií) a další se projevují úplně jinými znaky (oblast 7q11.23 – u mikrolece se vyskytují kardiovaskulární vady a rozštěpy patra, u mikroduplikace schizofrenie).

Na základě vzniku mikroduplikací a mikrolecí mechanismem nealelické homologní rekombinace, by měla být frekvence výskytu reciprokých mikroduplikací/delecí stejná (Weise et al. 2012). I přes to byla v několika studiích mikroduplikace nalezena s menší frekvencí než reciproká mikrolece. Ballif *et al.* (2008) hledali přestavby v regionu 3q29 u 14698 jedinců. Nalezli jich 11 s typickou 1,6 Mb dlouhou mikrolecí, ale jen 5 s reciprokou mikroduplikací. Mefford *et al.* (2008) se zabývali přestavbami v oblasti 1q21.1. Ve vzorku 5218 osob s mentální retardací, autismem nebo vrozenými vadami našli 25 osob s mikrolecí a 9 s reciprokou mikroduplikací. Stejně tak Brunetti-Pierri *et al.* (2008) z 16557 pacientů identifikovali 27 s mikrolecí a 17 s mikroduplikací.

Ke každému mikrolečnímu syndromu by měl existovat reciproký mikroduplikační syndrom. K roku 2012 však bylo podle Weise *et al.* publikováno 211 mikrolečních syndromů a pouze 79 mikroduplikačních. Jen 56 z těchto mikroduplikací a mikrolecí bylo k sobě reciprokých. Tato nerovnováha může mít některé z následujících důvodů.

Pro některé mikroduplikace je typická variabilní expresivita, u některých jedinců s mikroduplikací se nemusí patologický fenotyp projevit vůbec (například mikroduplikace 22q11.2; 1q21.1). Asymptomatictí jedinci tak mohou uniknout pozornosti. Fenotypový projev u jednoho syndromu může záviset i na tom, jak velký úsek genomu je zasažen. Fenotyp se také může u pacienta měnit v průběhu let (Galasso et al. 2010).

Dalším důvodem je to, že mikrolece mohou vznikat i mechanismem NHEJ (nonhomologous DNA end joining), ke kterému dochází kdykoli během buněčného cyklu a má za úkol opravovat dvojvláknové zlomy v DNA (Lieber 2008).

Záleží i na tom, kterou metodou jsou přestavby zkoumány. Pomocí FISH se dá mikroduplikace hůře ověřit než mikrolece a je proto lepší využívat interfázni jádra (Weise et al. 2012). Příkladem je mikroduplikace 22q11.2, která nebyla identifikována při použití metafázních jader, ale pouze interfázních (Portnoï et al. 2005).

5. Závěr

V posledních několika letech jsou nalézány stále nové oblasti, ve kterých vznikají mikroduplikace. Byly objeveny na všech chromozomech (včetně pohlavních). Kromě výše popsaných jsou to například 7p22.1, 8q12 nebo 15q24.

Přibývá také počet lidí, u kterých je nalezena některá mikroduplikace. Mohlo by to znamenat, že se zvyšuje frekvence vzniku nových mutací. Pravděpodobnější ale bude vysvětlení, že v současné době probíhá více výzkumů zabývajících se tímto problémem a je testován větší počet lidí (u velkého množství je mikroduplikace získána od rodičů).

Přispívá také skutečnost, že byly některé mikroduplikace nalezeny u asymptomatických jedinců. To znamená, že frekvence mikroduplikací v populaci může být vysoká, ovšem tyto mikroduplikace se neprojevují klinicky významně. Projev mikroduplikace odvisí od konkrétní postižené oblasti, konkrétních zasažených genů a citlivosti těchto genů na efekt dávky.

Dalším důvodem většího nálezu mikroduplikací je i pokročení v technice a vznik nových metod, které jsou schopné mikroduplikace detekovat. Zatímco pro FISH a MLPA je nezbytné znát s vysokou přesností konkrétní region pravděpodobného výskytu mikroduplikace a podle toho vybrat sondu, zavedení CGH umožnilo s vysokým rozlišením hledat a nalézat mikroduplikace na jakémkoli chromozomu bez nutnosti předem zvolené oblasti.

6. Reference

- Van der Aa, N., L. Rooms, G. Vandeweyer, J. van den Ende, E. Reyniers, M. Fichera, C. Romano, B. D. Chiaie, G. Mortier, B. Menten, A. Destrée, I. Maystadt, K. Männik, A. Kurg, T. Reimand, D. McMullan, Ch. Oley, L. Brueton, E. M. H. F. Bongers, B. W. M. van Bon, R. Pfund, S. Jacquemont, A. Ferrarini, D. Martinet, C. Schrander-Stumpel, A. P. A. Stegmann, S. G. M. Frints, B. B. A. de Vries, B. Ceulemans, a R. F. Kooyaet. 2009. "Fourteen New Cases Contribute to the Characterization of the 7q11.23 Microduplication Syndrome." *European Journal of Medical Genetics* 52(2-3):94–100.
- Adamo, A., S. Atashpaz, P.-L. Germain, M. Zanella, G. D'Agostino, V. Albertin, J. Chenoweth, L. Micale, C. Fusco, Ch. Unger, B. Augello, O. Palumbo, B. Hamilton, M. Carella, E. Donti, G. Pruner, A. Selicorni, E. Biamino, P. Prontera, R. McKay, G. Merla, a G. Testa. 2014. "7Q11.23 Dosage-Dependent Dysregulation in Human Pluripotent Stem Cells Affects Transcriptional Programs in Disease-Relevant Lineages." *Nature Genetics* 47(2):132–41.
- Ahel, D., Z. Hořejší, N. Wiechens, S. E. Polo, E. Garcia- Wilson, I. Ahel, H. Flynn, M. Skehel, S. C. West, S. P. Jackson, T. Owen-Hughes, a S. J. Boulton. 2009. "Europe PMC Funders Group Poly (ADP-Ribose) -Dependent Regulation of DNA Repair by the Chromatin Remodelling Enzyme ALC1." *Science* 325(5945):1240–43.
- Alberti, A., C. Romano, M. Falco, F. Cali, P. Schinocca, O. Galesi, A. Spalletta, D. Di Benedetto, a M. Fichera. 2007. "1.5 Mb de Novo 22q11.21 Microduplication in a Patient with Cognitive Deficits and Dysmorphic Facial Features." *Clinical Genetics* 71(2):177–82.
- Bailey, J. A., Z. Gu, R. A. Clark, K. Reinert, R. V. Samonte, S. Schwartz, M. D. Adams, E. W. Myers, P. W. Li, a E. E. Eichler. 2002. "Recent Segmental Duplications in the Human Genome." *Science* 297:1003–7.
- Ballif, B. C., A. Theisen, J. Coppinger, G. C. Gowans, J. H. Hersh, S. Madan-Khetarpal, K. R. Schmidt, R. Tervo, L. F. Escobar, Ch. A. Friedrich, M. McDonald, L. Campbell, J. E. Ming, E. H. Zackai, B. A. Bejjani, a L. G. Shaffer. 2008. "Expanding the Clinical Phenotype of the 3q29 Microdeletion Syndrome and Characterization of the Reciprocal Microduplication." *Molecular Cytogenetics* 1:8.
- Bi, W., J. Yan, P. Stankiewicz, S.-S. Park, K. Walz, C. F. Boerkoel, L. Potocki, L. G. Shaffer, K. Devriendt, M. J. M. Nowaczyk, K. Inoue, a J. R. Lupski. 2002. "Genes in a Refined Smith-Magenis Syndrome Critical Deletion Interval on Chromosome 17p11.2 and the Syntenic Region of the Mouse." *Genome Research* 12(5):713–28.
- Bi, W., T. Sapir, O. A. Shchelochkov, F. Zhang, M. A. Withers, J. V. Hunter, T. Levy, V. Shinder, D. A. Peiffer, K. L. Gunderson, M. M. Nezarati, V. A. Shotts, S. S. Amato, S. K. Savage, D. J. Harris, D.-L. Day-Salvatore, M. Horner, X.-Y. Lu, T. Sahoo, Y. Yanagawa, A. L. Beaudet, S. W. Cheung, S. Martinez, J. R. Lupski, a O.Reiner. 2009. "Increased LIS1 Expression Affects Human and Mouse Brain Development." *Nature Genetics* 41(2):168–77.
- Brunet, A., L. Armengol, T. Pelaez, R. Guilat, V. Vallès, E. Gabau, X. Estivill, a M. Guitart. 2008. "Failure to Detect the 22q11.2 Duplication Syndrome Rearrangement among Patients with Schizophrenia." *Behavioral and Brain Functions* 4:10.
- Brunetti-pierri, N., J. S. Berg, F. Scaglia, J. Belmont, C. A. Bacino, T. Sahoo, S. R. Lalani, B. Graham, B. Lee, M. Shinawi, J. Shen, S.-H. L. Kang, A. Pursley, T. Lotze, G. Kennedy, S. Lansky-Shafer, Ch. Weaver, E. R. Roeder, T. A. Grebe, G. L. Arnold, T. Hutchison, T. Reimschisel, S. Amato, M. T. Geraghty, J. W. Innis, E. Obersztyn, B. Nowakowska, S. S. Rosengren, P. I. Bader, D. K. Grange, S. Naqvi, A. D. Garnica, S. M. Bernes, Ch.-T. Fong, A. Summers, W. D. Walters, J. R. Lupski, P. Stankiewicz, S. W. Cheung, a A. Patel. 2008. "Recurrent Reciprocal 1q21.1 Deletions and

- Duplications Associated with Microcephaly or Macrocephaly and Developmental and Behavioral Abnormalities." *Nature Genetics* 40(12):1466–71.
- Bruno, D. L., B.-M. Anderlid, A. Lindstrand, C. van Ravenswaaij-Arts, D. Ganesamoorthy, J. Lundin, Ch. L. Martin, J. Douglas, C. Nowak, M. P. Adam, R. F. Kooy, N. van der Aa, E. Reyniers, G. Vandeweyer, I. Stolte-Dijkstra, T. Dijkhuizen, A. Yeung, M. Delatycki, B. Borgström, L. Thelin, C. Cardoso, B. van Bon, R. Pfundt, B. B. A. de Vries, A. Wallin, D. J. Amor, P. A. James, H. R. Slater, a J. Schoumans. 2010. "Further Molecular and Clinical Delineation of Co-Locating 17p13.3 Microdeletions and Microduplications That Show Distinctive Phenotypes." *Journal of Medical Genetics* 47(5):299–311.
- Capra, V., M. Mirabelli-Badenier, M. Stagnaro, A. Rossi, E. Tassano, S. Gimelli, a G. Gimelli. 2012. "Identification of a Rare 17p13.3 Duplication Including the BHLHA9 and YWHA6 Genes in a Family with Developmental Delay and Behavioural Problems." *BMC Medical Genetics* 13(1):93.
- Davy, B. E. a M. L. Robinson. 2003. "Congenital Hydrocephalus in hy3 Mice Is Caused by a Frameshift Mutation in Hydin, a Large Novel Gene." *Human Molecular Genetics* 12(10):1163–70.
- Dennis, M. Y., X. Nuttle, P. H. Sudmant, F. Antonacci, T. A. Graves, M. Nefedov, J. A. Rosenfeld, S. Sajjadian, M. Malig, H. Kotkiewicz, C. J. Curry, S. Shafer, L. G. Shaffer, P. J. de Jong, R. K. Wilson, a E. E. Eichler. 2012. "Human-Specific Evolution of Novel SRGAP2 Genes by Incomplete Segmental Duplication." *Cell* 149(4):912–22.
- Descartes, M., J. Franklin, T. D. de Ståhl, A. Piotrowski, C. E.G. Bruder, J. P. Dumanski, A. J. Carroll, a F. M. Mikhail. 2008. "Distal 22q11.2 Microduplication Encompassing the BCR Gene." *American Journal of Medical Genetics, Part A* 146A(23):3075–81.
- Van Dijk, A., I. M. van der Werf, E. Reyniers, S. Scheers, M. Azage, K. Siefkas, N. Van der Aa, A. Lacroix, J. Rosenfeld, B. Argiropoulos, K. Davis, A. M. Innes, H. C. Mefford, G. Mortier, M. Meuwissen, a R. F. Kooy. 2015. "Five Patients with a Chromosome 1q21.1 Triplication Show Macrocephaly, Increased Weight and Facial Similarities." *European Journal of Medical Genetics* 58(10):503–8.
- Dikow, N., B. Maas, H. Gaspar, M. Kreiss-Nachtsheim, H. Engels, A. Kuechler, L. Garbes, Ch. Netzer, T. M. Neuhaus, U. Koehler, K. Casteels, K. Devriendt, J. W. G. Janssen, A. Jauch, K. Hinderhofer, a U. Moog. 2013. "The Phenotypic Spectrum of Duplication 5q35.2-q35.3 Encompassing NSD1: Is It Really a Reversed Sotos Syndrome?" *American Journal of Medical Genetics, Part A* 161A(9):2158–66.
- Dixit, A., S. McKee, S. Mansour, S. G. Mehta, G. A. Tanteles, V. Anastasiadou, P. C. Patsalis, K. Martin, S. McCullough, M. Suri, a A. Sarkar. 2013. "7q11.23 Microduplication: A Recognizable Phenotype." *Clinical Genetics* 83(2):155–61.
- Doggett, N. A., G. Xie, L. J. Meincke, R. D. Sutherland, M. O. Mundt, N. S. Berbari, B. E. Davy, M. L. Robinson, M. K. Rudd, J. L. Weber, R. L. Stallings, a C. Han. 2006. "A 360-Kb Interchromosomal Duplication of the Human HYDIN Locus." *Genomics* 88(6):762–71.
- Edelmann, L., R. K. Pandita, E. Spiteri, B. Funke, R. Goldberg, N. Palanisamy, R. S. K. Chaganti, E. Magenis, R. J. Shprintzen, a B. E. Morrow. 1999. "A Common Molecular Basis for Rearrangement Disorders on Chromosome 22q11." *Human Molecular Genetics* 8(7):1157–67.
- Eichler, E. E., N. Archidiacono, a M. Rocchi. 1999. "CAGGG Repeats and the Pericentromeric Duplication of the Hominoid Genome." *Genome Research* 9:1048–58.
- Ensenauer, R. E., A. Adeyinka, H. C. Flynn, V. V. Michels, N. M. Lindor, D. B. Dawson, E. C. Thorland, C. Pham Lorentz, J. L. Goldstein, M. T. McDonald, W. E. Smith, E. Simon-Fayard, Al. A. Alexander, A. S. Kulharya, R. P. Ketterling, R. D. Clark, a S. M. Jalal. 2003. "Microduplication 22q11.2, an Emerging Syndrome: Clinical, Cytogenetic, and Molecular Analysis of Thirteen Patients." *American Journal of Human Genetics* 73:1027–40.

- Fernandez, B. A., Wendy R., B. Chung, R. Weksberg, S. Meyn, P. Szatmari, A. M. Joseph-George, S. MacKay, K. Whitten, B. Noble, C. Vardy, V. Crosbie, S. Luscombe, E. Tucker, L. Turner, Ch. R. Marshall, a S. W. Scherer. 2010. "Phenotypic Spectrum Associated with de Novo and Inherited Deletions and Duplications at 16p11.2 in Individuals Ascertained for Diagnosis of Autism Spectrum Disorder." *Journal of Medical Genetics* 47:195–203
- Galasso, C., A. Lo-Castro, N. El-Malhany, a P. Curatolo. 2010. "'Idiopathic' Mental Retardation and New Chromosomal Abnormalities." *Italian Journal of Pediatrics* 36:17.
- Gijsbers, A. C. J., J. Y. K. Lew, C. A. J. Bosch, J. H. M. Schuurs-Hoeijmakers, A. van Haeringen, N. S. den Hollander, S. G. Kant, E. K. Bijlsma, M. H. Breuning, E. Bakker, a C. A. L. Ruivenkamp. 2009. "A New Diagnostic Workflow for Patients with Mental Retardation and/or Multiple Congenital Abnormalities: Test Arrays First." *European Journal of Human Genetics* 17:1394–1402.
- Goobie, S., J. Knijnenburg, D. FitzPatrick, F. H. Sharkey, A. C. Lionel, C. R. Marshall, T. Azam, M. Shago, K. Chong, R. Mendoza-Londono, N. S. den Hollander, C. Ruivenkamp, E. Maher, H. J. Tanke, K. Szuhai, R. F. Wintle, a S. W. Scherer. 2008. "Molecular and Clinical Characterization of de Novo and Familial Cases with Microduplication 3q29: Guidelines for Copy Number Variation Case Reporting." *Cytogenetic and Genome Research* 123:65–78.
- Guida, V., L. Sinibaldi, M. Pagnoni, L. Bernardini, S. Loddo, K. Margiotti, M. Cristina Digilio, M. T. Fadda, B. Dallapiccola, G. Iannetti, a A. De Luca. 2015. "A de Novo Proximal 3q29 Chromosome Microduplication in a Patient with Oculo Auriculo Vertebral Spectrum." *American Journal of Medical Genetics, Part A* 167A:797–801.
- Harvard, Ch., E. Strong, E. Mercier, R. Colnaghi, D. Alcantara, E. Chow, S. Martell, Ch. Tyson, M. Hrynchak, B. McGillivray, S. Hamilton, S. Marles, A. Mhanni, A. J. Dawson, P. Pavlidis, Y. Qiao, J. J. Holden, S. M. E. Lewis, M. O'Driscoll, a E. Rajcan-Separovic. 2011. "Understanding the Impact of 1q21.1 Copy Number Variant." *Orphanet Journal of Rare Diseases* 6(1):54.
- Chen, Ch.-P., S.-P. Lin, Ch.-Ch. Lin, Y.-J. Chen, S.-R. Chern, Y.-Ch. Li, L.-J. Hsieh, Ch.-Ch. Lee, Ch.-W. Pan, a W. Wang. 2006. "Molecular Cytogenetic Analysis of De Novo dup(5)(q35.2q35.3) and Review of the Literature of Pure Partial Trisomy 5q." *American Journal of Medical Genetics, Part A* 140A:1594–1600.
- Chen, K.-S., P. Manian, T. Koeuth, L. Potocki, Q. Zhao, A. C. Chinault, Ch. Ch. Lee, aj. R. Lupski. 1997. "Homologous Recombination of a Flanking Repeat Gene Cluster Is a Mechanism for a Common Contiguous Gene Deletion Syndrome." *Nature Genetics* 17:154–63.
- Jefferies, J. L., R. H. Pignatelli, H. R. Martinez, P. J. Robbins-Furman, P. Liu, W. Gu, J. R. Lupski, a L. Potocki. 2012. "Cardiovascular Findings in Duplication 17p11.2 Syndrome." *Genetics in Medicine* 14(1):90–94.
- Kato, M. a W. B. Dobyns. 2003. "Lissencephaly and the Molecular Basis of Neuronal Migration." *Human Molecular Genetics* 12:R89–96.
- Kirchhoff, M., A. M. Bisgaard, T. Bryndorf, a T. Gerdes. 2007. "MLPA Analysis for a Panel of Syndromes with Mental Retardation Reveals Imbalances in 5.8% of Patients with Mental Retardation and Dysmorphic Features, Including Duplications of the Sotos Syndrome and Williams-Beuren Syndrome Regions." *European Journal of Medical Genetics* 50(1):33–42.
- Konyukh, M., Richard D., Pauline Ch., Claire L., Nathalie L., Gudrun N., H. Anckarsäter, M. Rastam, O. Ståhlberg, F. Amsellem, I. C. Gillberg, M. Ch. Mouren-Simeoni, E. Herbrecht, F. Fauchereau, R. Toro, Ch. Gillberg, M. Leboyer, a T. Bourgeron. 2011. "Variations of the Candidate SEZ6L2 Gene on Chromosome 16p11.2 in Patients with Autism Spectrum Disorders and in Human Populations." *PLoS ONE* 6(3):e17289.
- Kumar, R. A., Ch. R. Marshall, J. A. Badner, T. D. Babatz, Z. Mukamel, K.A. Aldinger, J. Sudi, C. W. Brune, G. Goh, S. Karamohamed, J. S. Sutcliffe, E. H. Cook, D. H. Geschwind, W. B. Dobyns, S. W.

- Scherer, a S. L. Christian. 2009. "Association and Mutation Analyses of 16p11.2 Autism Candidate Genes." *PloS ONE* 4(2):e4582.
- Kurotaki, N., P. Stankiewicz, K. Wakui, N. Niikawa, aj. R. Lupski. 2005. "Sotos Syndrome Common Deletion Is Mediated by Directly Oriented Subunits within Inverted Sos-REP Low-Copy Repeats." *Human Molecular Genetics* 14(4):535–42.
- Lee, Ch. G., S.-J. Park, S.-Y. Yim, a Y. B. Sohn. 2013. "Clinical and Cytogenetic Features of a Potocki – Lupski Syndrome with the Shortest 0 . 25 Mb Microduplication in 17p11.2 Including RAI1." *Brain and Development* 35(7):681–85.
- Lee, J. A., C. M. B. Carvalho, aj. R. Lupski. 2007. " A DNA Mechanism for Generating Nonrecurrent Rearrangements Associated with Genomic Disorders." *Cell* 131:1235–47.
- Lieber, M. R.. 2008. "The Mechanism of Human Nonhomologous DNA End Joining." *The Journal of Biological Chemistry* 283(1):1–5.
- Lisi, E. C., A. Hamosh, K. F. Doheny, E. Squibb, B. Jackson, R. Galczynski, G. H. Thomas, a D. A. S. Batista. 2008. "3q29 Interstitial Microduplication: A New Syndrome in a Three-Generation Family." *American Journal of Medical Genetics, Part A* 146A:601–9.
- Lupski, J. R. 1998. "Genomic Disorders: Structural Features of the Genome Can Lead to DNA Rearrangements and Human Disease Traits." *Trends in Genetics* 14(10):417–22.
- McCarthy, S., V. Makarov, G. Kirov, A. Addington, J. McClellan, S. Yoon, D. Perkins, D. E. Dickel, M. Kusenda, O. Krastoshevsky, V. Krause, R. A. Kumar, D. Grozeva, D. Malhotra, T. Walsh, E. H. Z., P. Kaplan, J. Ganesh, I. D. Krantz, N. B. Spinner, P. Roccanova, A. Bhandari, K. Pavon, B. Lakshmi, A. Leotta, J. Kendall, Y. Lee, V. Vacic, S. Gary, L. Iakoucheva, T. J. Crow, S. L. Christian, J. Lieberman, S. Stroup, T. Lehtimäki, K. Puura, Ch. Haldeman-Englert, J. Pearl, M. Goodell, V. L. Willour, P. DeRosse, J. Steele, L. Kassem, J. Wolff, N. Chitkara, F. J. McMahon, A. K. Malhotra, J. B. Potash, T. G. Schulze, M. M. Nöthen, S. Cichon, M. Rietschel, E. Leibenluft, V. Kustanovich, C. M. Lajonchere, J. S. Sutcliffe, D. Skuse, M. Gill, L. Gallagher, N. R. Mendell, Wellcome Trust Case Control Consortium, N. Craddock, M. J. Owen, M. C. O'Donovan, T. H. Shaikh, E. Susser, L. E. DeLisi, P. F. Sullivan, C. K. Deutsch, J. Rapoport, D. L. Levy, M.- C. King, a J. Sebat. 2009. "Microduplications of 16p11. 2 Are Associated with Schizophrenia." *Nature Genetics* 41(11):1223–27.
- Mefford, H. C., A. J. Sharp, C. Baker, A. Itsara, Z. Jiang, K. Buysse, S. Huang, V. K. Maloney, J. A. Crolla, D. Baralle, A. Collins, C. Mercer, K. Norga, T. de Ravel, K. Devriendt, E. M. H. F. Bongers, N. de Leeuw, W. Reardon, S. Gimelli, F. Bena, R. C. Hennekam, A. Male, L. Gaunt, J. Clayton-Smith, I. Simonic, S. M. Park, S. G. Mehta, S. Nik-Zainal, C. G. Woods, H. V. Firth, G. Parkin, M. Fichera, S. Reitano, M. L. Giudice, K. E. Li, I. Casuga, A. Brooker, B. Conrad, M. Schwerzmann, L. Räber, S. Gallati, P. Striano, A. Coppola, J. L. Tolmie, E. S. Tobias, Ch. Lilley, L. Armengol, Y. Spysschaert, P. Verloo, A. De Coene, L. Goossens, G. Mortier, F. Speleman, E. van Binsbergen, M. R. Nelen, R. Hochstenbach, M. Poot, L. Gallagher, M. Gill, J. McClellan, M.-C. King, R. Regan, C. Skinner, R. E. Stevenson, S. E. Antonarakis, C. Chen, X. Estivill, B. Menten, G. Gimelli, S. Gribble, S. Schwartz, J. S. Sutcliffe, T. Walsh, S. J. L. Knight, J. Sebat, C. Romano, Ch. E. Schwartz, J. A. Veltman, B. B. A. de Vries, J. R. Vermeesch, J. C. K. Barber, L. Willatt, M. Tassabehji, a E. E. Eichler. 2008. "Recurrent Rearrangements of Chromosome 1q21.1 and Variable Pediatric Phenotypes." *The New England Journal of Medicine* 359(16):1685–99.
- Mefford, H. C. a E. E. Eichler. 2009. "Duplication Hotspots, Rare Genomic Disorders and Common Disease." *Current Opinion in Genetics and Development* 19(3):196–204
- Nevado, J., R. Mergener, M. Palomares-Bralo, K. R. Souza, E. Vallespín, R. Mena, V. Martínez-Glez, M. Á. Mori, F. Santos, S. García-Miñaur, F. García-Santiago, E. Mansilla, L. Fernández, M. L. de Torres, M. Riegel, a P. Lapunzina. 2014. "New Microdeletion and Microduplication Syndromes: A Comprehensive review." *Genetics and Molecular Biology* 37(1):210-19

- Novara, F., F. Stanzial, E. Rossi, F. Benedicenti, F. Inzana, E. Di Gregorio, A. Brusco, J. Graakjaer, Ch. Fagerberg, E. Belligni, M. Silengo, O. Zuffardi, a R. Ciccone. 2014. "Defining the Phenotype Associated with Microduplication Reciprocal to Sotos Syndrome Microdeletion." *American Journal of Medical Genetics, Part A* 164A:2084–90.
- Osborne, T. F. 2001. "CREating a SCAP-Less Liver Keeps SREBPs Pinned in the ER Membrane a Prevents Increased Lipid Synthesis in Response to Low Cholesterol and High Insulin." *Genes and Development* 15:1873–78.
- Park, S.-S., P. Stankiewicz, W. Bi, Ch. Shaw, J. Lehoczy, K. Dewar, B. Birren, a J. R. Lupski. 2002. "Structure and Evolution of the Smith-Magenis Syndrome Repeat Gene Clusters, SMS-REPs." *Genome Research* 12:729–38.
- Portnoï, M. F., F. Lebas, N. Gruchy, A. Ardan, V. Biran-Mucignat, V. Malan, L. Finkel, G. Roger, S. Ducrocq, F. Gold, J.-L. Taillemite, a S. Marlin. 2005. "22q11.2 Duplication Syndrome: Two New Familial Cases with Some Overlapping Features with DiGeorge/Velocardiofacial Syndromes." *American Journal of Medical Genetics* 137A:47–51.
- Potocki, L., W. Bi, D. Treadwell-Deering, C. M. B. Carvalho, A. Eifert, E. M. Friedman, D. Glaze, K. Krull, J. A. Lee, R. A. Lewis, R. Mendoza-Londono, P. Robbins-Furman, Ch. Shaw, X. Shi, G. Weissenberger, M. Withers, S. A. Yatsenko, E. H. Zackai, P. Stankiewicz, and J. R. Lupski. 2007. "Characterization of Potocki-Lupski Syndrome (dup(17)(p11.2p11.2)) a Delineation of a Dosage-Sensitive Critical Interval That Can Convey an Autism Phenotype." *American Journal of Human Genetics* 80:633–49.
- Rayasam, G. V., O. Wendling, P.-O. Angrand, M. Mark, K. Niederreither, L. Song, T. Lerouge, G. L. Hager, P. Chambon, a R. Losson. 2003. "NSD1 is Essential for Early Post-implantation Development and Has a Catalytically Active SET Domain." *The EMBO Journal* 22(12):3153–63.
- Rees, E., G. Kirov, A. Sanders, J. T. R. Walters, K. D. Chambert, J. Shi, J. Szatkiewicz, C. O'Dushlaine, A. L. Richards, E. K. Green, I. Jones, G. Davies, S. E. Legge, J. L. Moran, C. Pato, M. Pato, G. Genovese, D. Levinson, J. Duan, W. Moy, H. H. H. Göring, D. Morris, P. Cormican, K. S. Kendler, F. A. O'Neill, B. Riley, M. Gill, A. Corvin, Wellcome Trust Case Control Consortium, N. Craddock, P. Sklar, C. Hultman, P. F. Sullivan, P. V. Gejman, S. A. McCarroll, M. C. O'Donovan, and M. J. Owen. 2014. "Evidence That Duplications of 22q11.2 Protect against Schizophrenia." *Molecular Psychiatry* 19:37–40.
- Ronnett, G. V., S. Ramamurthy, A. M. Kleman, L. E. Landree, a S. Aja. 2009. "AMPK in the Brain: Its Roles in Energy Balance and Neuroprotection." *Journal of Neurochemistry* 109(Suppl 1):17–23.
- Roos, L., A. E. Jønch, S. Kjaergaard, K. Taudorf, H. Simonsen, B. Hamborg-Petersen, K. Brøndum-Nielsen, a M. Kirchhoff. 2009. "A New Microduplication Syndrome Encompassing the Region of the Miller-Dieker (17p13 Deletion) Syndrome." *Journal of Medical Genetics* 46:703–10.
- Rosenfeld, J. A., K. H. Kim, B. Angle, R. Troxell, J. L. Gorski, M. Westemeyer, M. Frydman, Y. Senturias, D. Earl, B. Torchia, R. A. Schultz, J. W. Ellison, K. Tsuchiya, S. Zimmerman, T. A. Smolarek, B. C. Ballif, a L. G. Shaffer. 2012. "Further Evidence of Contrasting Phenotypes Caused by Reciprocal Deletions and Duplications: Duplication of NSD1 Causes Growth Retardation and Microcephaly." *Molecular Syndromology* 3:247–54.
- Rosenfeld, J. A., J. Coppinger, B. A. Bejjani, S. Girirajan, E. E. Eichler, L. G. Shaffer, a B. C. Ballif. 2010. "Speech Delays and Behavioral Problems Are the Predominant Features in Individuals with Developmental Delays and 16p11.2 Microdeletions and Microduplications." *Journal of Neurodevelopmental Disorders* 2:26–38.
- Rosenfeld, J. A., R. N. Traylor, G. B. Schaefer, E. W. McPherson, B. C. Ballif, E. Klopocki, S. Mundlos, L. G. Shaffer, a A. S. Aylsworth. 2012. "Proximal Microdeletions and Microduplications of 1q21.1 Contribute to Variable Abnormal Phenotypes." *European Journal of Human Genetics* 20:754–61.

- Sanders, S. J., A. G. Ercan-Sencicek, V. Hus, R. Luo, M. T. Murtha, D. Moreno-De-Luca, S. H. Chu, M. P. Moreau, A. R. Gupta, S. A. Thomson, Ch. E. Mason, K. Bilguvar, P. B. S. Celestino-Soper, M. Choi, E. L. Crawford, L. Davis, N. R. Davis Wright, R. M. Dhodapkar, M. DiCola, N. M. DiLullo, T. V. Fernandez, V. Fielding-Singh, D. O. Fishman, S. Frahm, R. Garagaloyan, G. S. Goh, S. Kammela, L. Klei, J. K. Lowe, S. C. Lund, A. D. McGrew, K. A. Meyer, W. J. Moffat, J. D. Murdoch, B. J. O'Roak, G. T. Ober, R. S. Pottenger, M. J. Raubeson, Y. Song, Q. Wang, B. L. Yaspan, T. W. Yu, I. R. Yurkiewicz, A. L. Beaudet, R. M. Cantor, M. Curland, D. E. Grice, M. Günel, R. P. Lifton, S. M. Mane, D. M. Martin, Ch. A. Shaw, M. Sheldon, J. A. Tischfield, Ch. A. Walsh, E. M. Morrow, D. H. Ledbetter, E. Fombonne, C. Lord, Ch. L. Martin, A. I. Brooks, J. S. Sutcliffe, E. H. Cook Jr., D. Geschwind, K. Roeder, B. Devlin, a M. W. State. 2011. "Multiple Recurrent de Novo Copy Number Variations (CNVs), Including Duplications of the 7q11.23 Williams-Beuren Syndrome Region, Are Strongly Associated with Autism." *Neuron* 70(5):863–85.
- Sethi, M. K., F. F. R. Buettner, A. Ashikov, V. B. Krylov, H. Takeuchi, N. E. Nifantiev, R. S. Haltiwanger, R. Gerardy-Schahn, a H. Bakker. 2012. "Molecular Cloning of a Xylosyltransferase That Transfers the Second Xylose to O-Glucosylated Epidermal Growth Factor Repeats of Notch." *Journal of Biological Chemistry* 287(4):2739–48.
- Shaikh, T. H., H. Kurahashi, S. C. Saitta, A. M. O'Hare, P. Hu, B. A. Roe, D. A. Driscoll, D. M. McDonald-McGinn, E. H. Zackai, M. L. Budarf, a B. S. Emanuel. 2000. "Chromosome 22-Specific Low Copy Repeats a the 22q11 . 2 Deletion Syndrome : Genomic Organization and Deletion Endpoint Analysis." *Human Molecular Genetics* 9(4):489–501.
- Shaw, Ch. J. a J. R. Lupski. 2004. "Implications of Human Genome Architecture for Rearrangement-Based Disorders: the Genomic Basis of Disease." *Human Molecular Genetics* 13(1):R57–R64
- She, X., J. E. Horvath, Z. Jiang, G. Liu, T. S. Furey, L. Christ, R. Clark, T. Graves, C. L. Gulden, C. Alkan, J. A. Bailey, C. Sahinalp, M. Rocchi, D. Haussler, R. K. Wilson, W. Miller, S. Schwartz, a E. E. Eichler. 2004. "The Structure and Evolution of Centromeric Transition Regions within the Human Genome." *Nature* 430:857–64
- Shchelochkov, O. A., S. W. Cheung, a J. R. Lupski. 2010. "Genomic and Clinical Characteristics of Microduplications in Chromosome 17." *American Journal of Medical Genetics, Part A* 152A:1101–10.
- Shinawi, M., P. Liu, S.-H. L. Kang, J. Shen, J. W. Belmont, D. A. Scott, F. J. Probst, W. J. Craigen, B. H. Graham, A. Pursley, G. Clark, J. Lee, M. Proud, A. Stocco, D. L. Rodriguez, B. A. Kozel, S. Sparagana, E. R. Roeder, S. G. McGrew, T. W. Kurczynski, L. J. Allison, S. Amato, S. Savage, A. Patel, P. Stankiewicz, A. L. Beaudet, S. W. Cheung, aj. R. Lupski. 2010. "Recurrent Reciprocal 16p11.2 Rearrangements Associated with Global Developmental Delay, Behavioural Problems, Dysmorphism, Epilepsy, and Abnormal Head Size." *Journal of Medical Genetics* 47(5):332–41.
- Slager, R. E., T. L. Newton, Ch. N. Vlangos, B. Finucane, a S. H. Elsea. 2003. "Mutations in RAI1 Associated with Smith-Magenis Syndrome." *Nature Genetics* 33:466–68.
- Sluková, L. 2015. "Reciproké mikroduplikace a mikrolece na lidských chromozómech." Bakalářská práce. Univerzita Karlova v Praze. Přírodovědecká fakulta.
- Soemedi, R., A. Topf, I. J. Wilson, R. Darlay, T. Rahman, E. Glen, D. Hall, N. Huang, J. Bentham, S. Bhattacharya, C. Cosgrove, J. D. Brook, J. Granados-Riveron, K. Setchfield, F. Bu'Lock, Ch. Thornborough, K. Devriendt, J. Breckpot, M. Hofbeck, M. Lathrop, A. Rauch, G. M. Blue, D. S. Winlaw, M. Hurles, M. Santibanez-Koref, H. J. Cordell, J. A. Goodship, a B. D. Keavney. 2012. "Phenotype-Specific Effect of Chromosome 1q21.1 Rearrangements and GJA5 Duplications in 2436 Congenital Heart Disease Patients and 6760 Controls." *Human Molecular Genetics* 21(7):1513–20.
- Somerville, M. J., C. B. Mervis, E. J. Young, E.-J. Seo, M. del Campo, S. Bamforth, E. Peregrine, W. Loo, M. Lilley, L. A. Pérez-Jurado, C. A. Morris, S. W. Scherer, a L. R. Osborne. 2005. "Severe

- Expressive-Language Delay Related to Duplication of the Williams–Beuren Locus.” *The New England Journal of Medicine* 353(16):1694–1701.
- Stankiewicz, P. a J. R. Lupski. 2002. “Genome Architecture, Rearrangements and Genomic Disorders.” *Trends in Genetics* 18(2):74–82.
- Tatton-Brown, K., J. Douglas, K. Coleman, G. Baujat, T. R. P. Cole, S. Das, D. Horn, H. E. Hughes, I. K. Temple, F. Faravelli, D. Waggoner, S. Türkmen, V. Cormier-Daire, A. Irrthum, a N. Rahman,. 2005. “Genotype-Phenotype Associations in Sotos Syndrome: An Analysis of 266 Individuals with NSD1 Aberrations.” *American Journal of Human Genetics* 77:193–204.
- Vergult, S., A. J. M. Hooeboom, E. K. Bijlsma, T. Sante, E. Klopocki, B. De Wilde, M. Jongmans, Ch. Thiel, J. B. G. M. Verheij, A. Perez-Aytes, H. Van Esch, A. Kuechler, D. Q. C. M. Barge-Schaapveld, Y. Sznajer, G. Mortier, a B. Menten. 2013. “Complex Genetics of Radial Ray Deficiencies: Screening of a Cohort of 54 Patients.” *Genetics in Medicine* 15(3):195–202.
- Verhagen, J. M. A., N. de Leeuw, D. N. M. Papatsonis, E.W. M. Grijseels, R. R. de Krijger, a M. W. Wessels. 2015. “Phenotypic Variability Associated with a Large Recurrent 1q21.1 Microduplication in a Three-Generation Family.” *Molecular Syndromology* 6:71–76.
- Walz, K., S. Caratini-Rivera, W. Bi, P. Fonseca, D. L. Mansouri, J. Lynch, H. Vogel, J. L. Noebels, A. Bradley, a J. R. Lupski. 2003. “Modeling del(17)(p11.2p11.2) and dup(17)(p11.2p11.2) Contiguous Gene Syndromes by Chromosome Engineering in Mice: Phenotypic Consequences of Gene Dosage Imbalance.” *Molecular and Cellular Biology* 23(10):3646–55.
- Walz, K., C. Spencer, K. Kaasik, Ch. C. Lee, J. R. Lupski, a R. Paylor. 2004. “Behavioral Characterization of Mouse Models for Smith-Magenis Syndrome a dup(17)(p11.2p11.2).” *Human Molecular Genetics* 13(4):367–78.
- Walz, K., R. Paylor, J. Yan, W. Bi, aj. R. Lupski. 2006. “Rai1 Duplication Causes Physical and Behavioral Phenotypes in a Mouse Model of dup(17)(p11.2p11.2).” *Journal of Clinical Investigation* 116:3035–41.
- Watson, C. T., T. Marques-Bonet, A. J. Sharp, a H. C. Mefford. 2014. “The Genetics if Microdeletion and Microduplication Syndromes. An Update.” *Annual Review of Genomics and Human Genetics* 15:215–44
- Weise, A., K. Mrasek, E. Klein, M. Mulatinho, J. C. Llerena Jr., D. Hardekopf, S. Pekova, S. Bhatt, N. Kosyakova, a T. Liehr. 2012. “Microdeletion and Microduplication Syndromes.” *The Journal of Histochemistry and Cytochemistry* 60(5):346–58
- Weiss, L. A., Y. Shen, J. M. Korn, D. E. Arking, D. T. Miller, R. Fossdal, E. Saemundsen, H. Stefansson, M. A.R. Ferreira, T.Green, O. S. Platt, D. M. Ruderfer, Ch. A. Walsh, D. Altshuler, A. Chakravarti, R. E. Tanzi, K. Stefansson, S. L. Santangelo, J. F. Gusella, P. Sklar, B.-L. Wu, a M. J. Daly. 2008. “Association between Microdeletion and Microduplication at 16p11.2 and Autism.” *The New England Journal of Medicine* 358(7):667–75.
- Yobb, T. M., M. J. Somerville, L. Willatt, H. V. Firth, K. Harrison, J. MacKenzie, N. Gallo, B. E. Morrow, L. G. Shaffer, M. Babcock, J. Chernos, F. Bernier, K. Sprysak, J. Christiansen, S. Haase, B. Elyas, M. Lilley, S. Bamforth, a H. E. McDermid. 2005. “Microduplication and Triplication of 22q11.2: A Highly Variable Syndrome.” *American Journal of Human Genetics* 76:865–76.
- Zhang, F., L. Potocki, J. B. Sampson, P. Liu, A. Sanchez-Valle, P. Robbins-Furman, A. Delicado Navarro, P. G. Wheeler, J. E. Spence, C. K. Brasington, M. A. Withers, aj. R. Lupski. 2010. “Identification of Uncommon Recurrent Potocki-Lupski Syndrome-Associated Duplications and the Distribution of Rearrangement Types and Mechanisms in PTLs.” *American Journal of Human Genetics* 86:462–70.
- Zhang, H., X. Lu, J. Beasley, J. J. Mulvihill, R. Liu, Shibo Li, aj.-Y. Lee. 2011. “Reversed Clinical Phenotype due to a Microduplication of Sotos Syndrome Region Detected by Array CGH:

Microcephaly, Developmental Delay and Delayed Bone Age." *American Journal of Medical Genetics, Part A* 155:1374–78.

www.omim.org

www.genecards.org